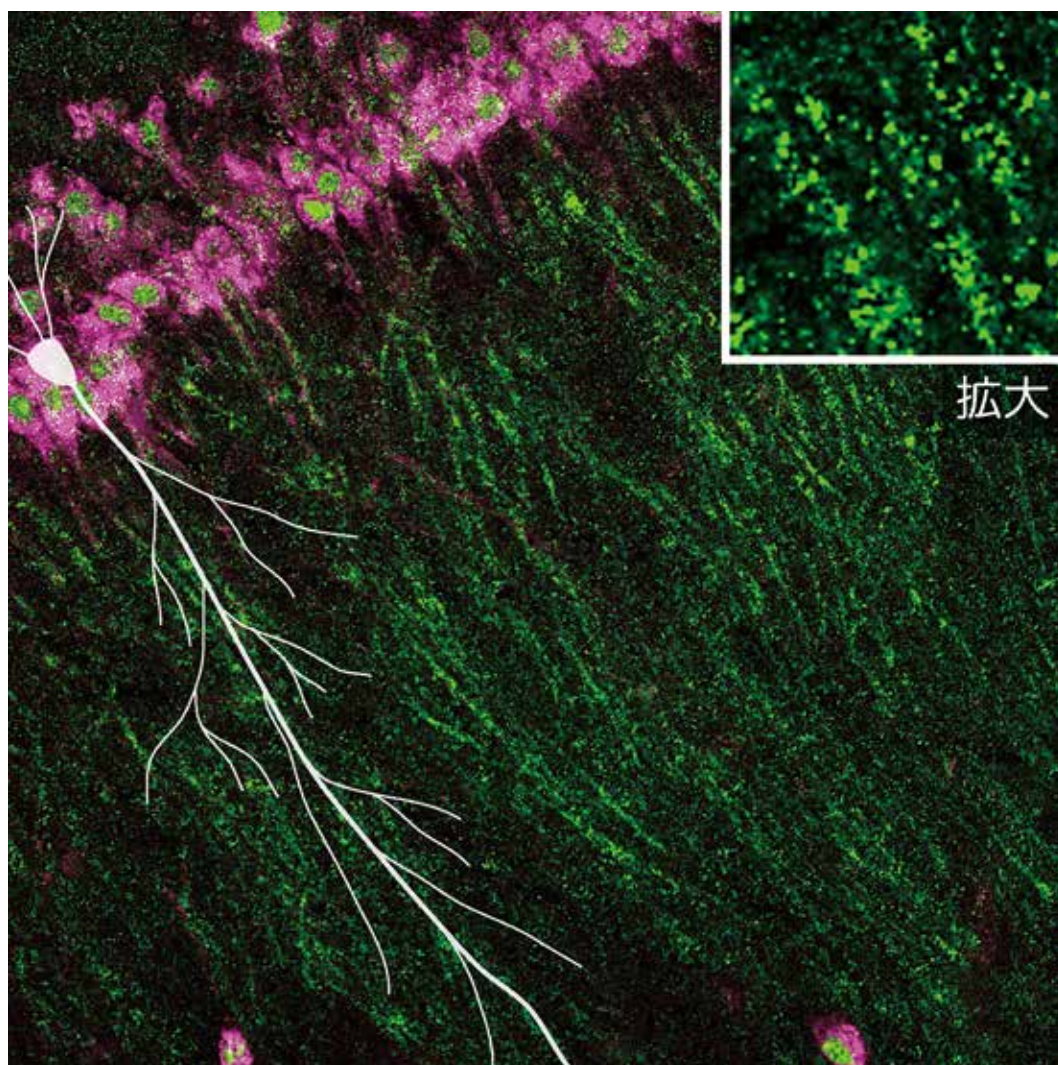


mRNA - タンパク質複合体が司る

高次脳機能の解明

mRNA は、DNA の遺伝情報からタンパク質を合成するという生命の根幹に不可欠の分子である。脳神経が正しく機能するためには、mRNA からタンパク質への翻訳が時空間的に制御されることがとりわけ重要なことが分かってきた。この制御は、mRNA とそれに結合する様々なタンパク質が巨大な複合体（RNA 顆粒）を形成することによって行われている。我々は、RNA 顆粒がどのように形成されてどのような特性を持つのか、さらに神経細胞における RNA 顆粒の働きが、学習・記憶や精神活動などの脳機能にどのような影響を与えるのかについて、マウスをモデル生物として、分子・細胞・個体レベルで明らかにすることを目指している。



Members

准教授
椎名 伸之

助教
中山 啓

総合研究大学院大学
大学院生
片山 香織
山下 映
堀尾 朋世

事務支援員
芝 亜紀穂

マウス脳（海馬）神経細胞の RNA 顆粒
神経細胞の細胞体（赤）から伸びた樹状突起に RNA 顆粒（緑）が輸送され、局在している。模式図（白）は神経の細胞体とそこから伸びた樹状突起。

RNA 顆粒の形成・ダイナミクスと神経機能

細胞内の様々な小器官は、生体膜に包まれることで区画化されている。しかし近年驚くべきことに、膜に包まれずに区画化する細胞小器官が明らかにされつつある。それらの細胞小器官は、液-液相分離（LLPS）という物理化学的現象によって形成され、特定の分子が高濃度に集積しつつ、細胞質（核内小器官の場合は核質）との間で平衡状態を保って界面を形成する。「RNA 顆粒」は LLPS によって細胞質に形成される代表的な細胞小器官であり、特定の RNA 結合タンパク質、mRNA、リボソーム等が濃縮している。RNA 結合タンパク質のうち、天然変性領域（IDR）を持つものが互いに集合することが、RNA 顆粒形成の足場となっている。さらに RNA 顆粒は単一な液相ではなく、内部に固相の「コア」を含む（図 1、文献 1）。このコアがニューロン内で過剰に固相化し、凝集化してしまうことが神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症（ALS）や前頭側頭葉変性性認知症（FTLD）の引き金になると考えられている。我々は RNA 顆粒の形成およびダイナミクス調節の分子メカニズムを明らかにすると共に、学習、加齢、ストレスなどの内的・外的要因が RNA 顆粒ダイナミクスを変化させる可能性について、またその変化の異常が神経機能の異常につながる可能性について探ろうとしている（図 1、文献 1, 4）。

FUS RNG105

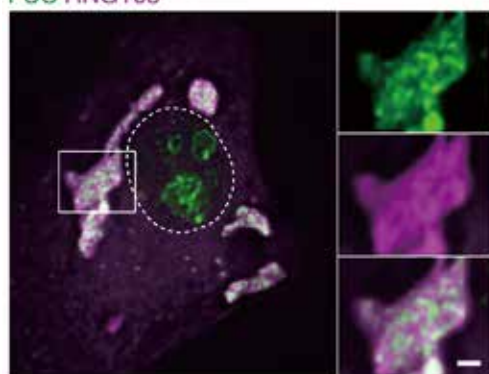


図 1. RNA 顆粒の液相、固相をそれぞれ形成する RNA 結合タンパク質
培養細胞内で RNG105（赤）は RNA 顆粒の液相を形成し、FUS（緑）はその内部に点状の固相を形成する。点線で囲まれた部分は核。細胞質に形成された RNA 顆粒の一部（四角）の拡大図を右側の写真に示す。上：FUS、中：RNG105、下：重ね合わせ。スケールバー：2 μ m。

長期記憶形成における RNA 顆粒の役割

ニューロンにおける RNA 顆粒の主要な役割は、mRNA を樹状突起へ輸送し、樹状突起の後シナプス（スパイン）近傍において、学習時のシナプス入力に伴って局所的翻訳を引き

起こすことである。この局所的翻訳はシナプス結合の長期的な強化に必要であり、数時間から数年に及ぶ長期記憶の形成に関与すると考えられている。我々は RNA 顆粒の構成要素である RNA 結合タンパク質に着目し、翻訳の時空間制御及び学習・記憶形成メカニズムの解明に取り組んでいる。RNG105 (caprin1) タンパク質は、樹状突起への mRNA 輸送を担う因子である（文献 2, 5）。RNG105 欠損マウスでは、本来樹状突起に局在すべき様々な種類の mRNA の局在が低下し、欠損の程度が軽微な場合は自閉症様行動を引き起こし（文献 3）、重篤な場合は長期記憶の形成が顕著に低下する（図 2、文献 2）。RNG105 によって輸送される mRNA がどのようなメカニズムで長期記憶に結びつくかは不明な点が多く、今後の重要な課題である。

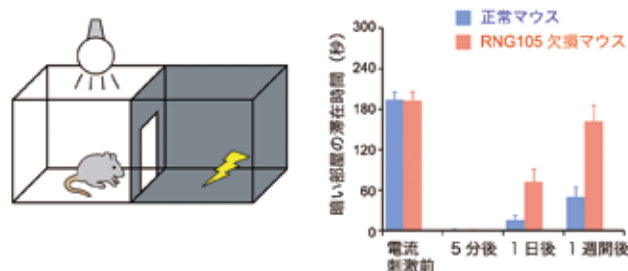


図 2. RNG105 遺伝子欠損による長期記憶の低下

マウスは暗い部屋で電流が流れる不快な経験を一度学習すると、その後電流が流れなくても暗い部屋を避けるようになる。正常マウスは 1 週間後も暗い部屋を避けた。一方、RNG105 欠損マウスは 5 分後には暗い部屋を避けたものの、1 週間後にはほぼ元通り暗い部屋に進出した。

参考文献

1. Shiina, N. (2019). Liquid- and solid-like RNA granules form through specific scaffold proteins and combine into biphasic granules. *J. Biol. Chem.* 294, 3532-3548.
2. Nakayama, K.[†], Ohashi, R.[†], Shinoda, Y., Yamazaki, M., Abe, M., Fujikawa, A., Shigenobu, S., Futatsugi, A., Noda, M., Mikoshiba, K., Furuichi, T., Sakimura, K. and Shiina, N. ([†]equal contribution) (2017). RNG105/caprin1, an RNA granule protein for dendritic mRNA localization, is essential for long-term memory formation. *eLife* 6, e29677.
3. Ohashi, R., Takao, K., Miyakawa, T. and Shiina, N. (2016). Comprehensive behavioral analysis of RNG105 (Caprin1) heterozygous mice: Reduced social interaction and attenuated response to novelty. *Sci. Rep.* 6, 20775.
4. Shiina, N. and Nakayama, K. (2014). RNA granule assembly and disassembly modulated by nuclear factor associated with dsRNA 2 and nuclear factor 45. *J. Biol. Chem.* 289, 21163-21180.
5. Shiina, N., Yamaguchi, K. and Tokunaga, M. (2010). RNG105 deficiency impairs the dendritic localization of mRNAs for Na⁺/K⁺ ATPase subunit isoforms and leads to the degeneration of neuronal networks. *J. Neurosci.* 30, 12816-12830.

准教授
椎名 伸之

助教
中山 啓

