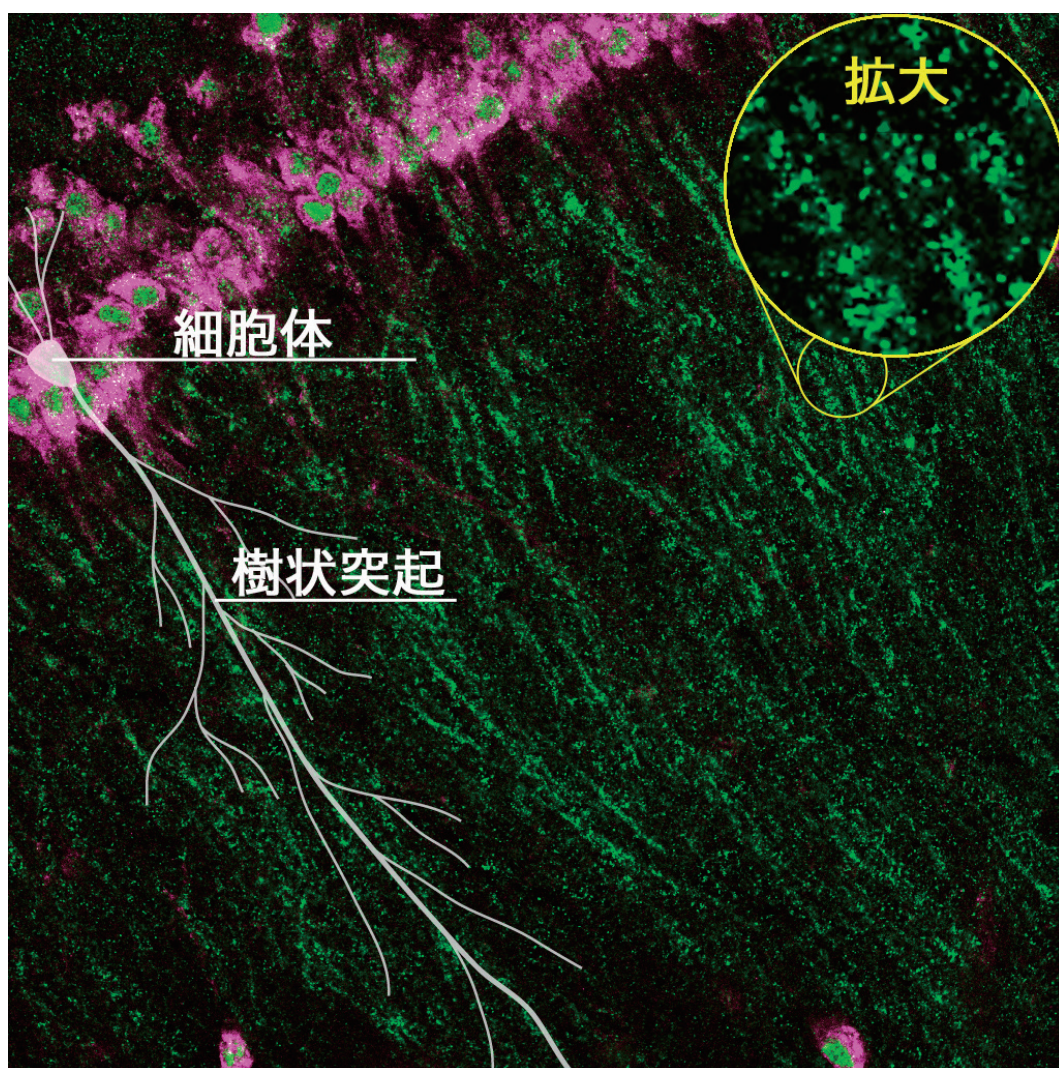


mRNA - タンパク質コンデンセートが司る

高次脳機能の解明

mRNA は、DNA の遺伝情報をもとに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 を鋳型としたタンパク質合成（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 RNA 顆粒と呼ばれる集合体（コンデンセート）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その動態がどのように調節されるのか、さらに神経細胞（ニューロン）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
大橋 りえ

総合研究大学院大学
大学院生
山下 映
堀尾 朋世
吉田 将

マウス脳海馬ニューロンの RNA 顆粒
ニューロンの細胞体（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）はニューロン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、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「コンデンセート」と呼ばれる様々な細胞小器官の存在が明らかにされつつある。それらコンデンセートは、液-液相分離という物理化学的現象によって区画化することで形成され、特定の分子が濃縮する。RNA顆粒は液-液相分離によって細胞質に形成されるコンデンセートの一種であり、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、三次元構造をとらずにふらふらとした天然変性領域（IDR）を持つものが互いに弱く相互作用することが、液-液相分離の駆動力になっている。そしてIDRを持った様々な種類のタンパク質が量的変化や翻訳後修飾変化を起こすことで、RNA顆粒への他の分子の濃縮／排除を調節したり、RNA顆粒の流動性を液相からゲル・固相へ転移させたりする。例えば神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症（ALS）や前頭側頭型認知症（FTD）の原因タンパク質FUSやTDP-43はIDRを持ち、通常は核内に留まっているが、疾患ではRNA顆粒に集積し、それがRNA顆粒のダイナミクスに影響を及ぼすと考えられている（図1）。我々は、IDRを介した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、疾患などの内的・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、またその変化が神経機能の調節や異常につながる可能性について研究に取り組んでいる。

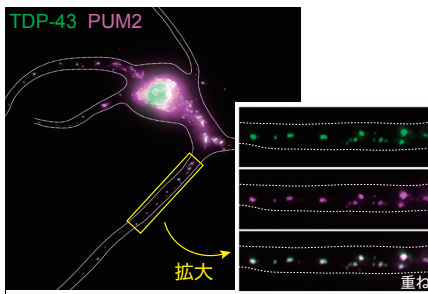


図1. ニューロン樹状突起のRNA顆粒に集積するRNA結合タンパク質
培養ニューロンの樹状突起においてPUM2（赤）はRNA顆粒を形成する。TDP-43（緑）は通常は核内に存在するが、神経変性疾患ではRNA顆粒に集積する。点線はニューロンの輪郭を示す。樹状突起の拡大図を右側の写真に示す。

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顆粒の重要な役割は、mRNAを樹状突起へ輸送し、樹状突起の後シナプス（スパイン）近傍の

局所において、学習時のシナプス入力に伴って翻訳を引き起こすことである。この局所的翻訳が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顆粒の構成因子であるRNA結合タンパク質が、翻訳の時空間制御及び学習・記憶形成に果たす役割を解明することに取り組んでいる。RNG105（別名caprin1）は、樹状突起へのmRNA輸送を担う、IDRを持ったRNA結合タンパク質である。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、欠損が軽度の場合は自閉症様行動を引き起こし、重度の場合は長期記憶の顕著な低下を引き起こす（図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、その解明は今後の重要な課題である。

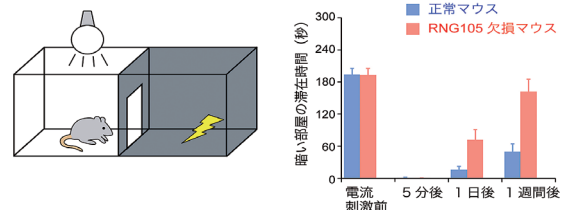


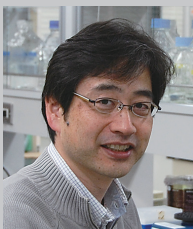
図2. RNG105遺伝子欠損による長期記憶の低下

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入した。

参考文献:

1. Nakazawa, K., Shichino, Y., Iwasaki, S. and Shiina, N. (2020). Implications of RNG140 (caprin2)-mediated translational regulation in eye lens differentiation. *J. Biol. Chem.* 295, 15029-15044.
2. Ohashi, R. and Shiina, N. (2020). Cataloguing and selection of mRNAs localized to dendrites in neurons and regulated by RNA-binding proteins in RNA granules. *Biomolecules* 10, E167.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

准教授
椎名 伸之



助教
大橋 りえ

