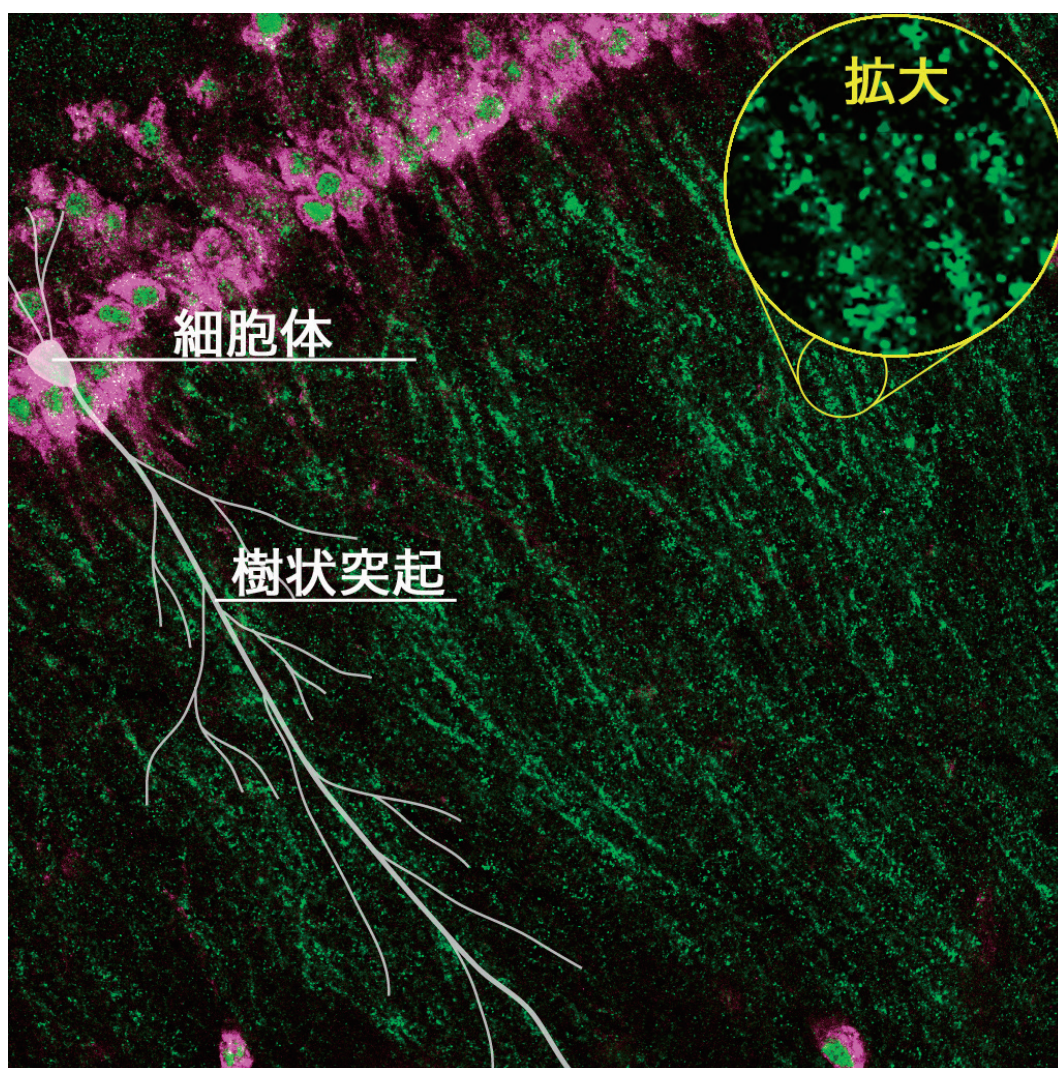


mRNA - タンパク質コンデンセートが司る

高次脳機能の解明

mRNA は、DNA の遺伝情報を基にタンパク質を合成（翻訳）するという、生命の根幹を担う分子です。正常な脳神経機能には、mRNA を鋳型とした翻訳の時空間的な制御が特に重要です。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）を形成することで実現します。私たちは、マウスをモデル生物として、RNA 顆粒の形成過程や動態の調節メカニズム、さらに神経細胞（ニューロン）における RNA 顆粒の機能が学習・記憶や精神活動などの脳の機能にどのような影響を与えるのかを、分子・細胞・個体レベルで明らかにすることを目指しています。



Staff

准教授
椎名 伸之

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

細胞小器官の多くは膜によって区画化されるが、近年、膜に包まれずに区画化する「コンデンセート」と呼ばれる細胞小器官の存在が明らかにされてきた。コンデンセートは液-液相分離によって形成され、特定の分子が濃縮される。RNA顆粒も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、リボソームなどが濃縮されている。RNA結合タンパク質の中には、三次元構造をとらない天然変性領域（IDR）を持つものがあり、これらが弱く相互作用することが液-液相分離の駆動力となっている。さらに、IDRを持つ様々な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、他の分子の濃縮や排除を調節したり、RNA顆粒を液相からゲル・固相に転移させたりする。筋萎縮性側索硬化症や前頭側頭型認知症などの神経変性疾患の原因タンパク質であるFUSやTDP-43もIDRを持ち、疾患ではRNA顆粒に集積し、RNA顆粒の動態に影響を与えられられている（図1）。私たちは、IDRを介したRNA顆粒の形成と動態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顆粒の動態に与える変化や、その変化が神経機能の調節や異常にどのように関連しているのかについて研究を行っている。

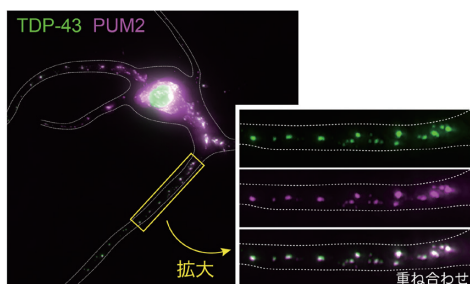


図1. ニューロン樹状突起のRNA顆粒に集積するRNA結合タンパク質培養ニューロンの樹状突起においてPUM2（赤）はRNA顆粒を形成する。TDP-43（緑）は通常は核内に存在するが、神経変性疾患ではRNA顆粒に集積する。点線はニューロンの輪郭を示す。樹状突起の拡大図を右側の写真に示す。

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、学習時のシナプス入力に応じて後シナプス（スパイン）近傍で局所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、長期記憶の形成に関与すると考えられている。私たちは、RNA顆粒の構成因子が、局所的翻訳や学習・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を持つ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著しい低下を引き起こす（図2）。RNG105によって輸送されるmRNAが長期記憶にどのように関与しているのかはまだ多くの不明点があり、その解明は今後の重要な課題である。

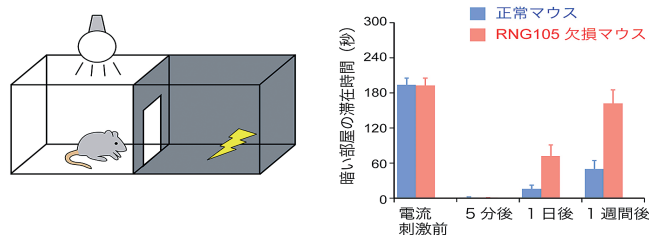


図2. RNG105 遺伝子欠損による長期記憶の低下

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出した。

参考文献:

1. Yamashita, A., Shichino, Y., Fujii, K., Koshidaka, Y., Adachi, M., Sasagawa, E., Mito, M., Nakagawa, S., Iwasaki, S., Takao, K., and Shiina, N. (2023). ILF3 prion-like domain regulates gene expression and fear memory under chronic stress. *iScience* 26, 106229.
2. Horio, T., Ishikura, Y., Ohashi, R., and Shiina, N. (2023). Regulation of RNG105/caprin1 dynamics by pathogenic cytoplasmic FUS and TDP-43 in neuronal RNA granules modulates synaptic loss. *Heliyon* 9, e17065.
3. 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.
4. 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.
5. 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. (2017). RNG105/caprin1, an RNA granule protein for dendritic mRNA localization, is essential for long-term memory formation. *eLife* 6, e29677.
6. 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.

准教授
椎名 伸之

