

# 日本医療研究 開発機構 (AMED) 理事長賞

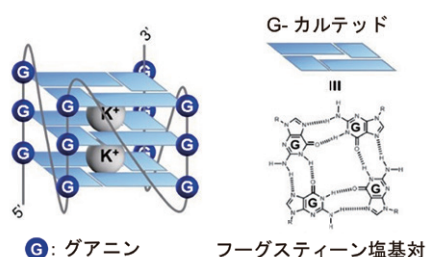
## RNA 高次構造による 神経変性機構の解明と 治療法開発への取組

熊本大学 発生医学研究所 発生制御部門 ゲノム神経学 准教授  
矢吹 悌

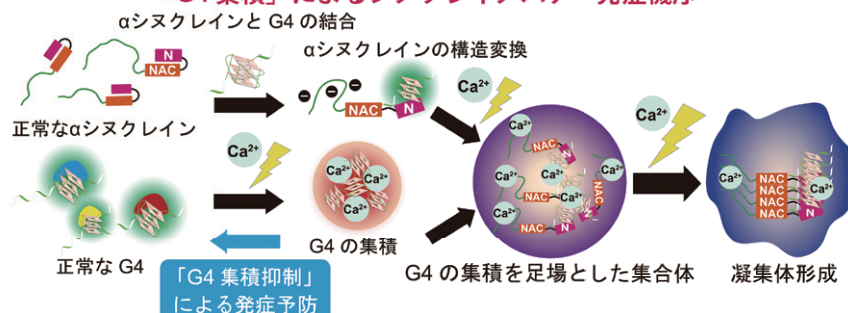
### 功績概要・受賞のポイント

- 神経変性疾患であるパーキンソン病やレビー小体型認知症の発症の原因と考えられている $\alpha$ シヌクレインというタンパク質の凝集メカニズムを明らかにした。さらに、集積抑制化合物を同定し、モデルマウス研究において、同化合物により発症が予防できることを示した。
- 一連の研究は、パーキンソン病、アルツハイマー病等の神経変性疾患に見られるタンパク質凝集病態に共通する因子の解明であり、広範な神経変性疾患に対する有効な治療戦略が構築されることが期待される。

### RNA 高次構造「グアニン四重鎖 (G4)」



### 「G4 集積」によるシヌクレイノパチー発症機序



### 本研究のポイント

- パーキンソン病などのシヌクレイノパチーは細胞内での $\alpha$ シヌクレインの凝集により引き起こされるが、その凝集機序は不明であった。
- $\alpha$ シヌクレインが RNA 高次構造「グアニン四重鎖 (G4)」の集積を足場として凝集することを明らかにした。
- G4 集積を抑制する薬剤はシヌクレイノパチーモデルマウスにおける $\alpha$ シヌクレインの凝集を阻害し、進行性の神経変性を予防した。
- G4 の集積は遺伝性だけでなく孤発性の神経変性の原因にもなることから、「G4 集積抑制」が神経変性疾患の「未病」に向けた創薬に繋がる可能性がある。

### 概要

- 神経変性疾患であるパーキンソン病やレビー小体型認知症は、 $\alpha$ シヌクレインというタンパク質が凝集し、レビー小体と呼ばれる封入体を形成することで発症すると考えられている。この $\alpha$ シヌクレインの凝集メカニズムは長年にわたり不明であり、治療法開発の障壁となっていた。
- 矢吹悌氏(熊本大学)は、RNA の高次構造「グアニン四重鎖 (G4)」が、 $\alpha$ シヌクレインの凝集核形成に関与するという新しい視点を神経変性疾患研究にもたらした。
- さらに、アルツハイマー病等他の神経変性疾患において病態進行の原因と考えられているタウタンパク質の凝集についても、その初期段階にG4構造が関与していることを明らかにした。このことは $\alpha$ シヌクレインとタウという異なるタンパク質の凝集に、共通してG4が重要な役割を果たしていることを強く示唆しており、神経変性疾患の病態において、RNA 及びその特定高次構造の重要性を決定づける画期的な知見である。
- 本発見を基盤として、将来的にはRNA G4構造を標的とした治療法や診断マーカーの開発が強く期待され、アルツハイマー病をはじめとする様々な神経変性疾患の治療法開発につながることを期待される。