

DNAとRNAの特殊構造体 その生物学的意義を追う 最先端の基礎研究の先にある 疾患の解明と治療法の確立

DNAと言えば思い浮かぶ、右巻き二重らせん構造。実は、DNAとRNAはそれ以外にも、いくつかの特殊構造体を持っています。それらの生物学的意義を明らかにし、希少疾患の解明にも挑むのが塩田倫史独立准教授です。

特殊構造体と脳機能のかかわり

DNAが持つ右巻きの二重らせん構造は、1953年にワトソン博士とクリック博士によって証明されており、B型DNAと呼ばれます。しかし、「それ以外の構造体もあることが、二人の博士の証明以降、報告されていました。試験管内では、DNAの配列の特徴や溶媒の環境によって、非B型DNAと呼ばれる特殊構造体になることがわかっています。左巻きDNAや、三重鎖、四重鎖構造、ヘアピン構造、ループ構造などがあります」と塩田独立准教授は話します。

しかし、それらの特殊構造体が、実際の細胞の中に存在するのかが、近年まで長い間議論されてきたそうです。「2013年に報告された論文で、実際のヒトの細胞の中にグアニン四重鎖という特殊構造体が存在することが初めて証明されました。私の研究テーマは、非B型DNA・RNAと呼ばれる特殊構造体が、生物においてどのような意義を持っているのか、特に、脳の機能においてどのような役割を持つのかを明らかにすることです」。中でも、塩田独立准教授が着目するのがRNAの特殊構造体。「脳の神経細胞は、ほかの細胞と違い大人になると分裂しません。分裂せずに生命を維持するためにはRNAの代謝回転が重要です。RNAの代謝回転の維持にとって、特殊構造体は大きな役割を持っており、その形が、脳の神経細胞の活動にとっても重要であると考えられます」。

神経変性疾患の解明にも挑む

DNAとRNAの特殊構造体を持つ生物学的意義を明らかにする基礎研究のほかに、塩田独立准教授は、特殊構造体が関与する病態の研究と創薬研究にも力を入れています。研究の一つが、神経変性疾患への関与が明らかになってきた、非B型DNA・RNAのひとつであるグアニン四重鎖と、脳の神経細胞の機能とのかかわりを明らかにすること。「DNAやRNA構造体は単独で存在するのではなく、何かのタンパク質と結合して存在しており、そのタンパク質の機能不全によって、構造体の形に異常が起こります。さまざまな遺伝性神経変性疾患は、RNA結合タンパク質の遺伝的異常により、特殊構造体のRNAの形が変わることで発症する可能性があると考えられています」。

塩田独立准教授は、グアニン四重鎖の構造異常によって発症する発達障害であるATR-X症候群モデルマウスに、グアニン四重鎖に結合し安定する化合物を投与。低下した認知機能が改善されることを見出し、2018年の論文で発表しました。その化合物は違う症状に対する既存薬として認可されていたため、すでにATR-X症候群の患者に投与され、認知機能の改善が得られるという成果を上げています。

研究モットーの一つ「社会貢献」

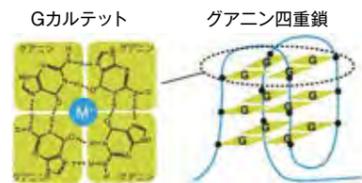
希少疾患と呼ばれる難病は、患者数が少ない

がゆえに、製薬会社などは取り組みにくく、治療薬の開発がなかなか進みません。その解明や治療薬開発に携わることができるのは、大学だからこそだと話します。希少疾患以外にも、グアニン四重鎖は、たとえばアルツハイマー病やパーキンソン病における認知障害にも関与している可能性があるとして塩田独立准教授。「RNAの4つの核酸塩基の中でもっとも酸化しやすいのがグアニンです。グアニン四重鎖は、強いストレスを受けることで構造体が変わり、疾患を引き起こす可能性があります」。

薬学部出身であり、研究におけるモットーの一つが「社会貢献」。「私の研究は基礎研究と創薬が半々。創薬をやりたいのなら、きちんと基礎が理解できていて、かつ、最先端の研究に携わらないと新しいものは見つかりません。基礎研究のレベルの高さや、モデルマウスの作製も非常に早いことなど、発生研には私の研究に関して多くのメリットがあります」。

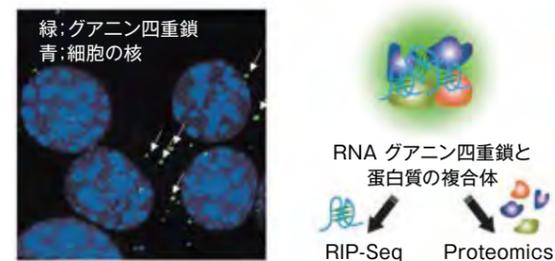
「DNA・RNAの特殊構造の生物学的機能は、まだまだわかっていません。それらの生命とのかかわり、病態とのかかわりを新しく追ひ、解明していくおもしろさがこの研究にはあります」と塩田独立准教授。さらに言えば、臓器の中ではもっとも未知の部分が多いとされる脳の機能を明らかにする醍醐味が、この研究にはあると話してくれました。

グアニン四重鎖構造のひとつの模式図



グアニン残基を豊富に含むDNAやRNAの1本鎖配列において4分子のグアニン残基が「Gカルテット」とよばれる平面構造を形成する。これが層状に重なることで、グアニン四重鎖構造が形成される。M⁺は金属イオンを表し、Na⁺やK⁺存在下でグアニン四重鎖は安定化する。

RNAグアニン四重鎖と蛋白質複合体の解析



左は細胞をグアニン四重鎖認識抗体で染色した写真。緑はグアニン四重鎖、青色は細胞核を示す。核内の小さい点はDNAグアニン四重鎖、核外の比較的大きい点はRNAグアニン四重鎖と蛋白質複合体(矢印)である。RNAグアニン四重鎖と蛋白質複合体を生化学的に分取し、網羅解析を行うことで未知のグアニン四重鎖形成mRNAと蛋白質複合体を同定できる。

未来を感じる
楽しい研究を!

独立准教授
塩田倫史 しおだ のりふみ
shioda@kumamoto-u.ac.jp

Profile
2004年 岐阜薬科大学 卒業
2004年 東北大学大学院 薬学研究科 助手
2010年 博士号取得 東北大学 (薬学)
2010年 東北大学大学院 薬学研究科 助教
2014年 東北大学大学院 薬学研究科 特任准教授
2016年 岐阜薬科大学 准教授
2018年 熊本大学 発生医学研究所 准教授 (PI)

References
●Shioda N., Yabuki Y., Yamaguchi K., Onozato M., Li Y., Kurosawa K., Tanabe H., Okamoto N., Era T., Sugiyama H., Wada T. and Fukunaga K. Targeting G-quadruplex DNA as cognitive function therapy for ATR-X syndrome. Nat Med. 24, 802-813. (2018)
●Shioda N., Yabuki Y., Wang Y., Uchigashima M., Hikida T., Sasaoka T., Mori H., Watanabe M., Sasahara M. and Fukunaga K. Endocytosis following dopamine D2 receptor activation is critical for neuronal activity and dendritic spine formation via Rabex-5/PDGFRβ signaling in striatopallidal medium spiny neurons. Molecular Psychiatry. 22,1205-1222. (2017)
●Shioda N., Sawai M., Ishizuka Y., Shirao T. and Fukunaga K. Nuclear Translocation of Calcium/Calmodulin-dependent Protein Kinase IIδ3 Promoted by Protein Phosphatase-1 Enhances Brain-derived Neurotrophic Factor Expression in Dopaminergic Neurons. J Biol Chem. 290, 21663-21675. (2015)
●Shioda N., Yabuki Y., Kobayashi Y., Onozato M., Owada Y. and Fukunaga K. FABP3 protein promotes α-synuclein oligomerization associated with 1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity. J Biol Chem. 289, 18957-18965. (2014)

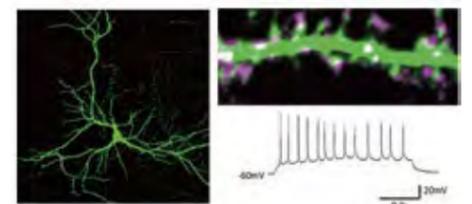
マウス行動解析

「個体レベルにおける脳機能解析」を学習記憶試験や運動機能試験などで行います。



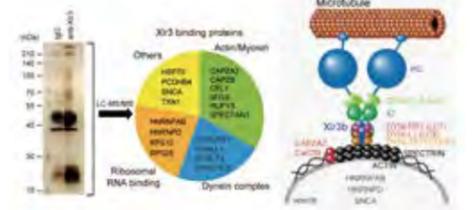
神経生理学解析・神経形態解析

培養細胞やマウス脳スライスの神経活動を測定し、「生の反応」を捕えます。その後、神経細胞の形態変化の解析を行います。



生化学解析

いわゆる「モノトリー」実験や酵素活性測定、分子間結合実験などを行い、機能未知の蛋白質の生体内での役割を明らかにします。



Teaching Staff

特任助教

朝光 世煌 あさみつ せふあん

博士課程では、疾患に関連する核酸の特殊構造に結合する合成リガンドの設計・合成・活性評価を行っていました。今年度着任する発生研では、疾患モデル細胞・動物実験を含めた多角的な研究により、核酸の特殊構造の生物学的意義に迫りたいと思っています。