

若手研究者 interview : 06

今ある環境でベストを尽くし、神経変性の解明へ

矢吹 悌 先生

発生制御部門 ゲノム神経学 (准教授)

<https://researchmap.jp/y.y-u o c>

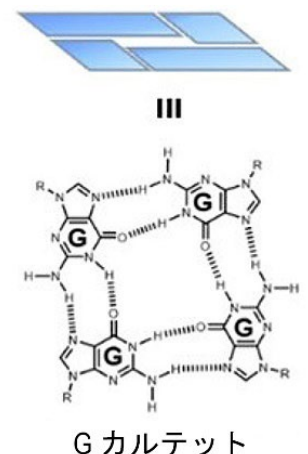
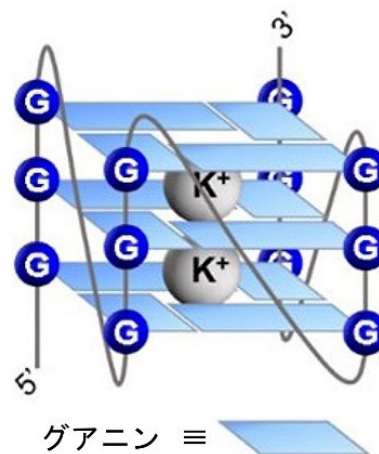


—現在の研究テーマを教えてください。

DNAやRNAといった核酸は単純な二重らせん構造や一本鎖だけではなく高次構造を取ることが分かっているのですが、なぜ高次構造を取るのかよく分かっていません。私が所属しているゲノム神経学分野ではラボの大きなテーマとして、核酸高次構造の生物学的意義の解明を目指して研究を行っています。私はその中でも「核酸高次構造と神経変性疾患」をテーマに研究を行っています。神経変性疾患とは脳や脊髄の神経細胞が減ってしまうことで発症する疾患で、アルツハイマー病やパーキンソン病などがよく知られています。高齢に伴って発症する疾患ですので、発生医学研究所にいますが“発生”とは真逆の“老化”に関する研究をやっていることになりますね。

—核酸高次構造という言葉が出てきました。

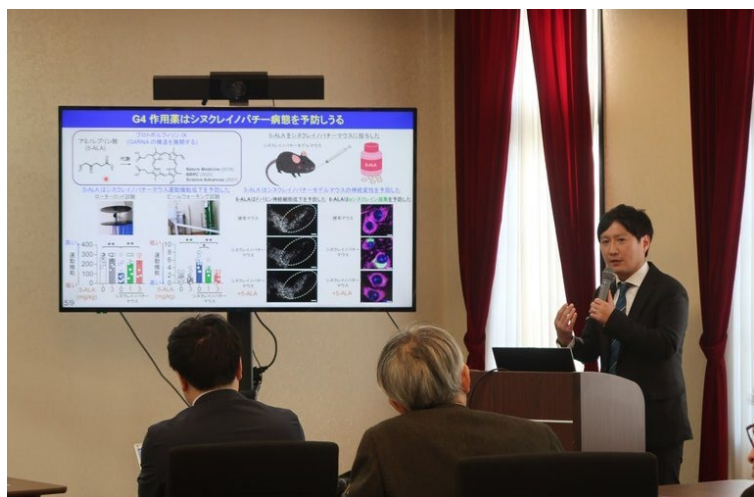
例えばグアニン四重鎖(G4)という高次構造がありますが、グアニンという塩基が豊富かつ連続した核酸配列で形成されます。グアニンが4つ並ぶと平面構造(G-カルテット)を組むのですが、それが2層以上積み重なった構造体がG4です。G4の説明をすると、遺伝性疾患などでしか見られない特殊なものなんでしょ？とよく言われますが、実はそういうものではなくて普段タンパク質に翻訳されるような通常のmRNAでも形成されることが分かっている高次構造です。



G4にも生体内での役割があり、その役割を終えると積極的にG4構造をほどくシステムが備わっています。役割が終わったら高次構造がほどかれて、必要になったらまた組み立てられるといったことが細胞内で起きているのですが、そのG4構造をほどくためにはエネルギーが必要になります。例えば細胞にストレスがかかった状態や加齢にともなって細胞機能が落ちてしまうと、エネルギーの産出も落ちてきます。そうするとG4構造をほどく酵素のエネルギーが足りなくなってしまう、G4が細胞内に溜まってしまうことになります。その結果G4を足場にして α シヌクレインなどの神経変性を誘導するようなタンパク質が集まってきて凝集してしまうことが、最近明らかになりました。

—最近先生たちのグループが科学雑誌「セル(Cell)」に報告した研究*1ですね。

パーキンソン病は細胞内での α シヌクレインの凝集により引き起こされることは分かっていましたが、なぜ α シヌクレインが凝集するのか、そのメカニズムは分かっていませんでした。 α シヌクレインが凝集することや、その凝集を促進する原因などは色々と報告されていましたが、事の発端が何なのかは誰も説明できていなかったのです。私たちのグループでは人工的にG4を集める方法を開発し、細胞内でG4を集めるとそれを足場にして α シヌクレインが集まってきて凝集することを明らかにしました。これまで明らかになっていなかったパーキンソン病などのシヌクレイノパチー(α シヌクレインの異常な凝集体蓄積が特徴の神経変性疾患)の発症機序はG4が起点となっていることを明らかにし、G4の集積を抑制することによってシヌクレイノパチーの発症を予防できることを証明しました。神経変性疾患全般の「未病」に向けた創薬に繋がる成果です。



—今後どういう研究に発展していくのでしょうか。

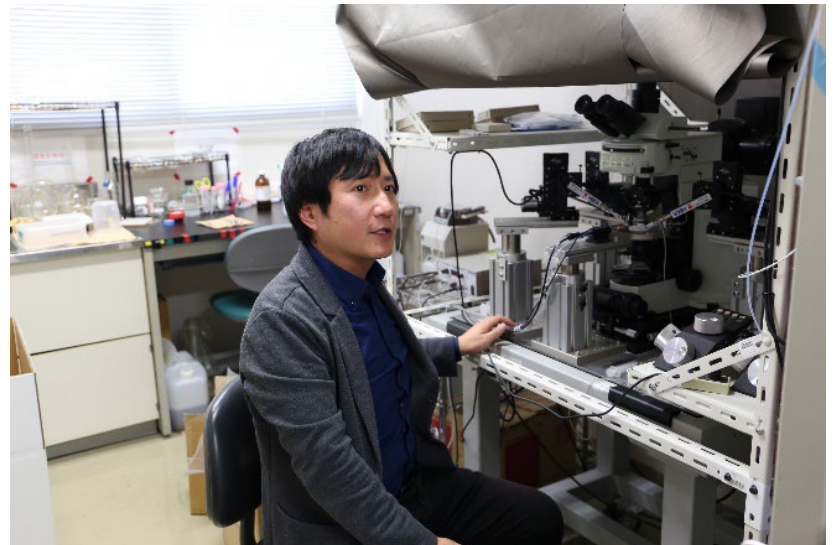
実は先ほど紹介した α シヌクレインの凝集メカニズム解明とほぼ同時期に、タウ(異常蓄積によりアルツハイマー病を発症)もG4で凝集することを明らかにした論文を報告しました*2。「G4が起点となって α シヌクレインやタウといった神経変性を誘導するようなタンパク質が凝集してしまうことが、神経変性疾患に共通した分子メカニズムではないか」ということが私たちの究極の提案です。それを含めて α シヌクレインとタウを中心に分子メカニズムを追っていきたいと考えています。

もう1つのテーマとして、 α シヌクレインの凝集がなぜ神経細胞死を起こすのか、そのメカニズム解明をしたいと考えています。足場になってしまうG4が α シヌクレインによって隔離されてしまい、G4を構成するRNAが機能しなくなることが、今回わかりました。 α シヌクレインと一緒に凝集していたRNAを調べたところ、神経を伝達するシナプス機能に関するRNAが巻き込まれている事がわかり、その結果シナプス機能に関するタンパク質が翻訳されなくなり、シナプス機能に異常が生じるのではないかと考えています。しかしそれはシナプス機能の低下には繋がりますが、神経細胞死には繋がりません。神経変性は神経機能の低下

と神経細胞死が大きなポイントなので、なぜ α シヌクレインが凝集すると神経細胞死が起きるのか、その解明を進めているところです。そのほかにもG4が関与していない凝集などもあり、G4による凝集を研究することによってG4と関係のない凝集についても明らかにできる可能性があります。

—研究の道に進んだきっかけを教えてください。

もともと抗がん剤の研究がたくて有機化学分野に進もうと思い東北大学の薬学部に進学しましたが、結果的に薬理学分野に進みました。東北大では神経変性疾患や精神疾患など疾患研究をメインにしており、核酸高次構造については現在のボスの塩田先生が東北大時代から少しずつやり始めたテーマです。私が学部生の時に研究室配属された先で、現在のボスである塩田先生(当時は助手)と知り合いました。塩田先生は直接の指導教員ではなかったのですが、当時学生



の自分から見てもサイエンティフィックなことをしている人で、塩田先生についている学生さんたちがうらやましかったのを覚えています。同じラボなので色々話す機会があり、当時から尊敬できる先生だと思っていました。塩田先生が東北大学を出られた後も、共同研究をするなど関係は続いていましたが、私が留学する際、塩田先生から「日本に帰ってきたら熊大に来てくれないか」と声をかけていただきました。留学から帰ってきて半年後くらいに、熊本の発生医学研究所に来ました。

Cellに報告した研究成果も発生研の研究環境があつてこそその成果で、発生研は研究環境がどこよりもいいと思います。大学単位で見れば機器が揃っているところはあつても、一部局でこれだけ共通機器が揃っているところはそうありません。また研究支援も素晴らしく、シーケンス解析や質量分析の支援などがあり、普通は外注で高額のコストがかかるのを、研究所内で最低限の負担金で支援してもらえるのが本当に助かっています。また、薬学部から配属される学生さんたちも頑張ってくれてくれるのも大変ありがたいです。

—普段、どうリフレッシュされていますか。

休みの日には子供を連れて公園に行ったり、出かけたりしています。子供が大きくなってきたので、もともと趣味だった釣りに一緒に行くこともできるようになりました。年に数回は家族で旅行にも行きます。九州の県にはだいたい行きましたが、鹿児島県の屋久島とか長崎県の五島とか、まだまだ行きたいところがたくさんあります。



—熊本の生活はいかがでしょう。

熊本はいいところですね、暑いですが。東北出身なので余計に暑く感じるのかもしれませんが。水も食べ物も美味しいし、街もいい意味でコンパクトにまとまっていて住みやすいです。子育てしている方もたくさんいて、みなさん子供に優しいイメージ。子育て環境が整っているところもいいところだと感じます。海も山もあり自然豊かなところと、歩いたらそこら中にくまモンがいるところも好きです。熊本の苦手な点は、強いて言うなら暑いことと、車の運転が荒い人が多いところですかね。



—後輩に一言お願いします。

自分が心がけてきたことですが、与えられた環境や置かれた状況で自分自身のベストを尽くす事が重要だと思っています。そうすれば必ず、どうすればいいのか次のステップが見えてくると思います。自分に合わないと思うとすぐに辞めたり腐ったりしがちだと思いますが、そうではなくてまずはその状況で自分のベストを尽くしてみしてほしいです。どんな状況でも何かを残せる人がどこに行っても通用する人だと思うので、できないかもしれなくてもベストを尽くしてほしい、簡単に諦めないでほしいです。それでもちょっと違うなという場合は環境を変えるのも大事だと思います。また、今のご時世、同じ事をやり続けたり同じ会社に勤め上げたりすることが美德ではなくなってきているので、もし本当にやりたいことが自分の中にあるのであれば、チャレンジ精神でどんどん挑戦してほしいと思います。

*1 Kazuya Matsuo, Sefan Asamitsu, Kohei Maeda, Hiroyoshi Suzuki, Kosuke Kawakubo, Ginji Komiya, Kenta Kudo, Yusuke Sakai, Karin Hori, Susumu Ikenoshita, Shingo Usuki, Shiori Funahashi, Hideki Oizumi, Atsushi Takeda, Yasushi Kawata, Tomohiro Mizobata, Norifumi Shioda, Yasushi Yabuki, RNA G-quadruplexes form scaffolds that promote neuropathological α -synuclein aggregation, Cell, Volume 187, Issue 24, 2024, Pages 6835-6848.e20, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.09.037>.

*2 Yasushi Yabuki, Kazuya Matsuo, Ginji Komiya, Kenta Kudo, Karin Hori, Susumu Ikenoshita, Yasushi Kawata, Tomohiro Mizobata, Norifumi Shioda, RNA G-quadruplexes and calcium ions synergistically induce Tau phase transition in vitro, Journal of Biological Chemistry, Volume 300, Issue 12, 2024, 107971, <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2024.107971>.