

## 要 旨

「相分離」と定義される集合状態が、生体分子の機能発現において重要な役割を担うことが過去 10 年間で徐々に明らかになってきた。また、原因不明の難病とされていた疾患の病態発症において、相分離の異常がタンパク質凝集やアミロイド形成と関連していることも知られるようになった。こうした背景を受け、従来の分子シャペロンやタンパク質フォールディングの捉え方も、変わりつつある。細胞内小器官（オルガネラ）の中でも、膜によって囲まれない非膜オルガネラの形成に相分離が寄与していることや、細胞内の分子やオルガネラの分解に関わるユビキチン・プロテアソーム経路やオートファジーなどにおいても相分離が制御されていることも明らかになってきている。こうした最近の研究成果を踏まえ、近年相分離を標的とした創薬開発が世界中で活発に行われている。本講演では、最近の研究動向と創薬に向けた取り組みについて紹介したい。

### 参考文献

1. #Nanaura H, #Kawamukai H, #Fujiwara A, Uehara T, Aiba Y, Nakanishi M, Shiota T, Hibino M, Wiriyasermkul P, Kikuchi S, Nagata R, Matsubayashi M, Shinkai Y, Niwa T, Mannen T, Morikawa N, Iguchi N, Kiriya T, Morishima K, Inoue R, Sugiyama M, Oda T, Kodera N, Toma-Fukai S, Sato M, Taguchi H, Nagamori S, Shoji O, Ishimori K, Matsumura H, Sugie K, Saio T\*, Yoshizawa T\*, **Mori E**\*. *C9orf72*-derived arginine-rich poly-dipeptides impede phase modifiers. *Nat Commun* 2021; 12(1): 5301.
2. Zhou X, Lin Y, Kato M, **Mori E**, Liszczak G, Sutherland LB, Sysoev LO, Murray DT, Tycko R, \*McKnight SL. Transiently structured head domains control intermediate filament assembly. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021; 118(8): e2022121118.
3. #Shi KY, #**Mori E**, Nizami ZF, Lin Y, Kato M, Xiang S, Wu LC, Ding M, Yu Y, Gall JG, \*McKnight SL. Toxic PRn poly-dipeptides encoded by the *C9orf72* repeat expansion block nuclear import and export. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114(7): E1111-E1117.
4. #Lin Y, #**Mori E**, #Kato M, #Xiang S, Wu L, \*Kwon I, \*McKnight SL. Toxic PR poly-dipeptides encoded by the *C9orf72* repeat expansion target LC domain polymers. *Cell* 2016; 167(3): 789-802.