

-千里ライフサイエンス新適塾-

「難病への挑戦」第64回会合

「核酸高次構造の解析から見えてきた

新たな生命機能と神経難病への臨床応用」

講 師 塩田 倫史（しおだ のりふみ）

熊本大学 発生医学研究所 発生制御部門 ゲノム神経学分野 教授

日 時 2025年11月26日（水）18:00～20:15

場 所 千里ライフサイエンスセンタービル

講演会：5階 サイエンスホール（WEB 配信併用） ～19:15

懇親会：5階 Port 5 ～20:15

参 加 費 講演会、懇親会とも無料

定 員 会場参加80名、WEB 参加 200名

参加は事前申込みされた方（申込締切り 11月20日）のみとし、定員になり次第締切ります。参加希望者は、当財団のホームページの「参加申込・受付フォーム」からお申込み下さい。<https://www.senri-life.or.jp>

* オンデマンド配信は予定していません。

コーディネーター

菊池 章（大阪大学 感染症総合教育研究拠点 特任教授）

河原 行郎（大阪大学大学院医学系研究科 ゲノム生物学講座 神経遺伝子学 教授）

主催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail : otk-2023@senri-life.or.jp Tel : 06-6873-2006

<https://www.senri-life.or.jp>



参加申込みはこちらから

【要旨】

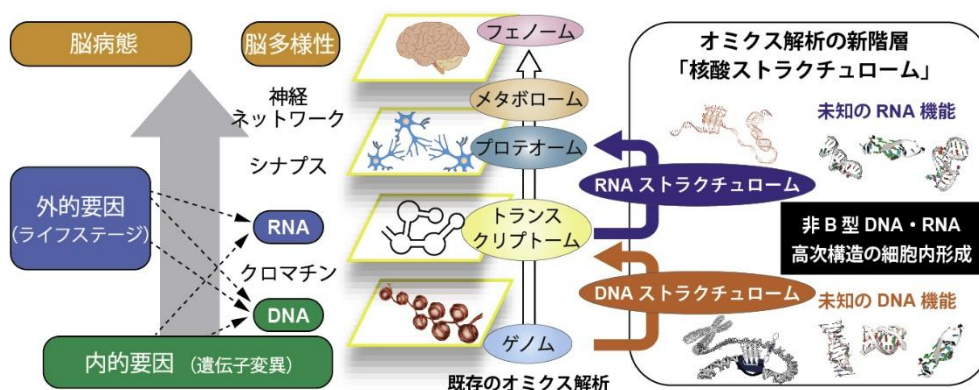
「核酸高次構造の解析から見えてきた

新たな生命機能と神経難病への臨床応用」

熊本大学 発生医学研究所 発生制御部門 ゲノム神経学分野 教授
塩田 倫史

DNA・RNA 高次構造には多様性がある。DNA の基本的な構造は「B 型 DNA」と呼ばれる右巻き二重らせんであるが、それ以外にも左巻き (Z 型)、三重鎖 (H 型)、ヘアピン型など「非 B 型 DNA・RNA」が報告されており、配列の特徴や溶媒の環境により多様な構造を形成する。非 B 型の一つであるグアニン四重鎖 (G-quadruplex : G4) は、グアニンが豊富な一本鎖の DNA および RNA において形成される。G4 は、物理学的に高い熱安定性やゲノム上の領域特性を有することから生体内での機能に注目が集まっている。例えば、DNA の G4 はテロメア・有糸分裂および減数分裂の二本鎖切断部位・転写開始部位・複製起点において形成されること、RNA の G4 は RNA スプライシング・RNA 輸送・mRNA 翻訳など RNA 代謝の多くの段階に関与することが示唆されている。しかしながら、G4 の生物学的機能に関するエビデンスは極めて少なく、未解明な点が多い。

私はこれまでに、1) G4 は脳発達依存的にその形成が変化すること、2) G4 の異常が脳機能障害を引き起こすこと、3) 既承認医薬品の中から G4 に作用する安全性の高い薬剤を同定し、その薬剤により G4 結合タンパク質の遺伝子変異マウスと患者における認知機能低下が有意に改善すること、4) グアニンリッチのリピート伸長病やシヌクレイノパチー病態では G4 が異常形成され、G4 がプリオン性タンパク質凝集を促進すること、5) G4 はストレス顆粒の中核となること、などを報告してきた。一方で、非 B 型ヘアピン構造の異常形成はハンチントン病や筋強直性ジストロフィー1 型などの神経・筋難病の発症に関与する。私達は CAG/CTG リピート DNA と特異的に結合する新規化合物を見出し、創薬への可能性を模索している。生命における核酸高次構造を多角的・網羅的に解析するため、「核酸ストラクチュローム」の階層構築も目指している。近年の核酸医薬は目覚ましい発展を続けており、新型コロナウイルス感染症を含めたウイルス性疾患に対しても核酸創薬が盛んに検討されている。核酸高次構造を標的とした創薬研究も社会貢献の一端を担えれば幸いである。



【文献】

1. Matsuo K, et al. RNA G-quadruplexes form scaffolds that promote neuropathological α -synuclein aggregation. *Cell*. 187, 6835-6848. e20. (2024)
2. Ikenoshita S, et al. A cyclic pyrrole-imidazole polyamide reduces pathogenic RNA in CAG/CTG triplet repeat neurological disease models. *J Clin Invest*. 133, e164792. (2023)
3. Asamitsu S, et al. RNA G-quadruplex organizes stress granule assembly through DNAPTP6 in neurons. *Science Advances* 9, eade2035 (2023)
4. Asamitsu S, et al. CGG repeat RNA G-quadruplexes interact with FMRpolyG to cause neuronal dysfunction in fragile X-related tremor/ataxia syndrome. *Science Advances* 7, eabd9440 (2021)
5. Shioda N, et al. Targeting G-quadruplex DNA as cognitive function therapy for ATR-X syndrome. *Nature Medicine* 24, 802-813. (2018)

【略歴】

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	東北大学にて博士号取得（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 独立准教授
2022 年	熊本大学 発生医学研究所 教授