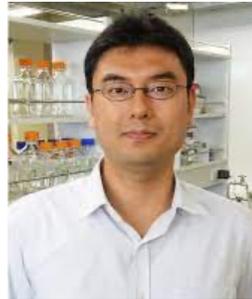


神経科学セミナー

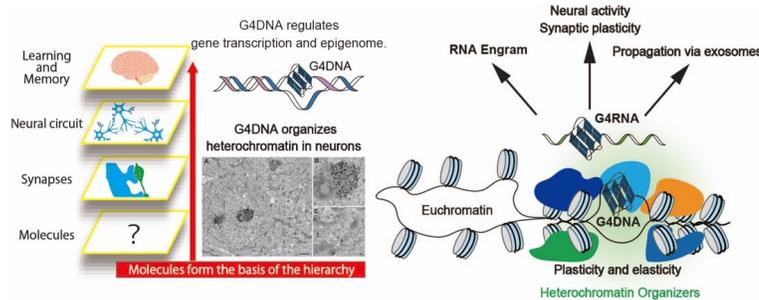
講師：熊本大学発生医学研究所 ゲノム
神経学分野 教授 塩田倫史先生

タイトル：「DNA・RNA高次構造が関与
する神経疾患の病態解明と創薬研究」



DNAの基本的な右巻き二重らせん構造は「B型DNA」と呼ばれる。一方、ヘアピン・左巻き・三重鎖・四重鎖など「非B型」と呼ばれる高次構造も存在する。非B型のひとつであるグアニン四重鎖(G4)構造は、グアニンが豊富な配列領域の一本鎖DNAもしくはRNAで形成される。私達はこれまでに、1) G4構造が神経細胞内に豊富に形成され、神経発達依存的にその形成が変化すること、2) G4構造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構造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されること、4) G4構造が異常形成されるリピート伸長病ではG4構造がプリオノイドを促進すること、5) G4構造はストレス顆粒の中核となること、などを報告してきた。また、非B型ヘアピン構造の異常形成は遺伝性神経変性疾患「CAG/CTGトリプレットリピート伸長病」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、ハンチントン病と筋強直性ジストロフィー1型の脳機能低下に対する改善作用を見出した。

Shioda* et al. *Nature Medicine* 24, 802-813. (2018); Shioda* et al. *J Neurosci*. 39, 7551-7563. (2019); Asamitsu and Shioda* et al. *Biochem Biophys Res Commun*. 531, 67-74. (2020); Wada*, Suzuki and Shioda. *Congenital Anomalies* 60, 147-148. (2020); Asamitsu and Shioda* et al. *Science Advances* 7, eabd9440 (2021); Asamitsu and Shioda* et al. *Science Advances* 9, eade2035 (2023); Ikenoshita and Shioda* et al. *J Clin Invest*. 133, e164792. (2023); Kudo and Shioda* et al. bioRxiv 2023.08.17.553768; Matsuo, Shioda* and Yabuki* et al. bioRxiv 2023.07.10.548322



講師：慶應義塾大学医学部生理学教室・専任講師 森本 悟先生

タイトル：「牟婁病 (Kii ALS/PDC) –
300年の謎に挑む」



本邦、紀伊半島南部の牟婁（むろ）地方には、進行性の筋萎縮、パーキンソン病に似た動作緩慢や筋強剛、意欲低下が目立つ認知症の三大症状を特徴とする神経風土病があり、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) /パーキンソン認知症複合 (PDC) (Kii ALS/PDC) と呼ばれる。また、本疾患の多発地に因み“牟婁病”とも呼称される。中枢神経系には、神経細胞とグリア細胞の中に、微小管結合タンパク質である“タウ”のリン酸化産物が広範に蓄積する。さらに、 α -シヌクレインやTDP-43といった、他の神経変性疾患に共通したリン酸化タンパク質の異常蓄積を伴う多タンパク質蓄積症でもある。さらに、西太平洋にあるグアム島のチャモロ人や西ニューギニアにも類似疾患が多発する。患者の多くが家族歴を有するものの、依然として原因遺伝子は同定されていない。我々はこれまでに、疫学ならびに臨床病理学的側面を中心として本疾患を研究してきた。近年、孤発性あるいは原因遺伝子未同定患者を研究するための有望なツールである疾患特異的iPS細胞モデルや、タンパク質蓄積症の理解を深化させるCryoEMの台頭により、“牟婁病”の病態について分子生物学的側面の一端を明らかにすることができた。本講演では、一般に馴染みの薄い“牟婁病”の疾患概念と最近の研究成果について概説する。

1. Morimoto et al. *Brain Pathology* 28, 287-291. (2018)
2. Morimoto et al. *Brain Pathology* 28, 422-426. (2018)
3. Hata and Morimoto et al. *Front Neurosci* 11, 751. (2018)
4. Morimoto et al. *Antioxidants* 9, 423. (2020)
5. Verheijen and Morimoto et al. *J Neuropathol Exp Neurol* 79, 902-905. (2020)
6. Leventoux† and Morimoto† et al. *Cells* 9, 2680. (2020)
7. Kokubo and Morimoto et al. *Neurol Sci* 43, 1423-1425. (2022)
8. Sasaki and Morimoto et al. *Neurology* 99, e2437-e2442. (2022)
9. Kobayashi and Morimoto* et al. *Neurol Sci* 44, 4511-4516. (2023)
10. Qi and Morimoto et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 120, e2306767120. (2023)

開催
時間

2024.2.22 Thu. 14:00-17:30

開催
場所

医科学研究所 1号館1F 医科研講堂