

凝集するタンパク質をほどく RNA 分子の開発に成功

—シヌクレイノパチーの進行抑制につながる新しい治療戦略—

概要

京都大学 大学院農学研究科 食品生物科学専攻の 村上一馬 准教授、Nguyen Thi Hong Van 日本学術振興会外国人特別研究員らの研究グループは、レビー小体型認知症やパーキンソン病などの原因となる α -シヌクレイン (α Syn) タンパク質の異常な凝集を抑える新しい核酸分子を開発しました。本研究は、朽尾豪人 京都大学理学研究科 教授、水口賢司 大阪大学蛋白質研究所 教授、Gal Bitan 米国 UCLA 教授らとの国際共同研究です。 α Syn は本来、神経細胞で働くタンパク質ですが、異常に凝集すると脳内を伝播し、神経細胞に障害を引き起こします。現在の治療はドパミン補充など症状を和らげるもの为中心で、病気の進行そのものを抑える方法は限られていました。本研究では、 α Syn の天然変性領域に結合する核酸医薬・RNA アプタマー¹を開発し、 α Syn の凝集病態を直接抑制することに成功しました。この RNA アプタマーは、 α Syn が小さな凝集体や線維状構造を形成する過程を阻害するだけでなく、すでに形成された凝集体を分解する作用も示しました。また細胞実験では α Syn 凝集体の伝播や細胞毒性を抑制し、ショウジョウバエを用いた実験では運動機能障害や神経変性を改善しました。さらに、核磁気共鳴 (NMR) 解析や計算科学実験により、その作用機構の一端を明らかにしました。本成果は、RNA アプタマーを用いて病因タンパク質を制御する新しい治療戦略につながることを期待されます。

本研究成果は、2026 年 7 月 15 日に国際学術誌「Nature Communications」にオンライン掲載されました。



研究概念図 (イラスト：Kanon Tanaka)

1. 背景

α -シヌクレイン (α Syn) タンパク質は本来、神経細胞で神経伝達に関わる重要なタンパク質です。しかし、何らかのきっかけで形が変わると、小さな凝集体であるオリゴマーを作り、さらに集まると線維状の大きな凝集体へと変化します。異常な凝集体はプリオンのように脳の中で伝播し、神経細胞の障害や運動機能の低下を引き起こします。このような α Syn の異常凝集に関わる病気はシヌクレイノパチーと呼ばれ、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症などが知られます。現在利用されている治療法の多くは、ドパミン補充による症状改善を目的としたものであり、疾患進行を抑える根治的治療には至っていません。近年、認知症領域では抗体医薬などの疾患修飾薬が注目されていますが、抗体医薬とは異なる治療戦略も強く求められています。本研究グループは、抗体のように特定の分子を見分けて結合できる「RNA アプタマー¹」に着目しました (図 1)。核酸アプタマーは化学合成が可能で設計の自由度も高く、次世代の分子標的薬として期待されています。このような背景のもと、本研究では、 α Syn の異常凝集を抑えることで、シヌクレイノパチーの進行を遅らせる可能性を探りました。

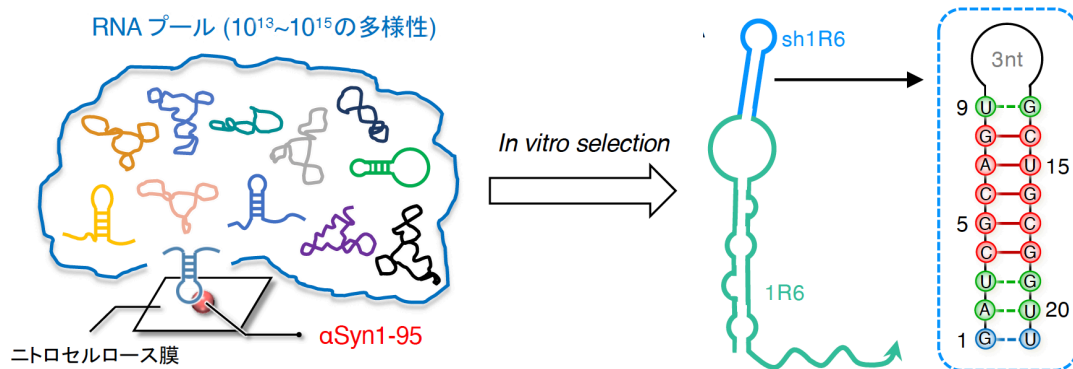


図 1 試験管内人工進化によって得られた RNA アプタマー(1R6)

2. 研究手法・成果

α Syn の N 末端から中央領域に存在する Lys 繰り返し配列は、低複雑性を示す天然変性領域²に含まれ、 α Syn の凝集に重要な役割を果たします。本研究では、この領域を含む α Syn1-95 を標的として、試験管内人工進化法 (in vitro selection) により、RNA アプタマーを取得しました。1R6 と命名した RNA アプタマー (以下、1R6) は、 α Syn1-95 および全長 α Syn に結合する一方、C 末端から始まる α Syn96-140 などの部分ペプチドにほとんど結合しませんでした。1R6 は α Syn の凝集、高分子オリゴマー形成、線維形成を抑制するとともに、既存凝集体の分解も促進しました (図 2 左)。実際に、免疫電子顕微鏡観察により、1R6 が凝集体に結合する様子を捉えることにも成功しました。

細胞モデルを用いた実験では、 α Syn 凝集核による細胞内伝播が 1R6 によって抑制され、 α Syn が誘導する細胞毒性も軽減されました (図 2 右)。またショウジョウバエモデル³を用いた治療評価では、1R6 を 5%スクロース含有飲水に混ぜて投与することで、シヌクレイノパチーの状態の病態バエに見られる運動機能障害、寿命短縮、視細胞の神経変性が改善されることがわかりました (図 3 左)。一方、構造学的な知見としては、1R6 が α Syn の β シート構造変化を抑制することが示されました。さらに、NMR 解析およびドッキング計算⁴により、1R6 は α Syn の Lys 繰り返し配列を主な結合部位として認識していることが確認されました (図 3 右)。

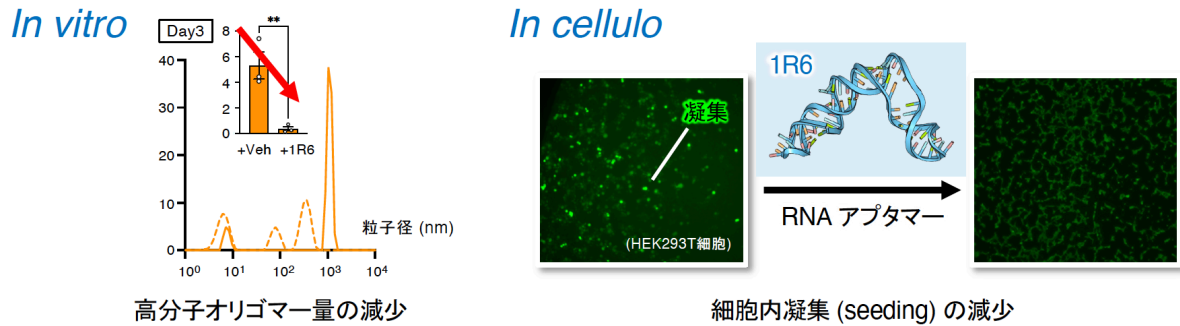


図2 RNA アプタマーによる α Syn のオリゴマー形成と細胞内凝集の減少 (©Springer Nature 改変)

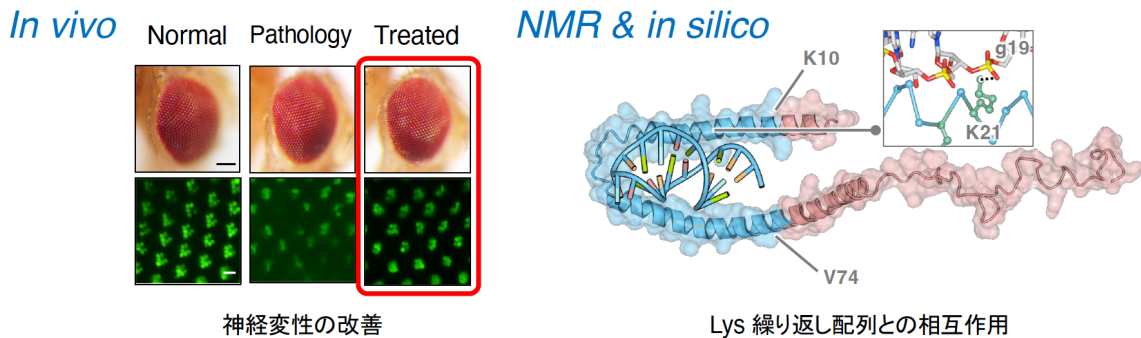


図3 RNA アプタマーによるショウジョウバエモデルの神経変性の改善と構造的な作用機序 (©Springer Nature 改変)

3. 波及効果、今後の予定

本成果は「シヌクレイノパチー × RNA 医薬」という新しい組み合わせを実践したもので、アミロイド創薬において次の波及効果が期待されます。

- **天然変性タンパク質を標的とする分子設計への貢献**

RNA アプタマーで異常凝集タンパク質そのものを直接制御できる可能性を示した点で意義があります。標的化が難しい天然変性領域の認識薬の新しい候補としても期待され、タウタンパク質やTDP-43など、他の神経変性疾患関連タンパク質に対する新しい分子設計につながります。

- **実用化に向けた脳内送達と安全性評価への展開**

今後、RNA 医薬の生体内安定性や脳内送達の課題に取り組むとともに、細胞内や脳内で RNA アプタマーを持続的に生産する技術の開発に取り組みます。高次モデルを用いた有効性・安全性評価も行い、より高機能な次世代 RNA アプタマーの開発へ展開します。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、主として日本学術振興会科学研究費助成事業「学術変革領域研究 B メタアグリゲートの超分子挙動と動的キャプチャー (23H03852、総括班領域代表・計画研究代表者：村上)」「国際共同研究加速基金(海外連携研究) (20KK0126、研究代表者：村上)」「基盤研究 B (23K26786、研究代表者：村上)」「NIH/NIA (RF1AG054000、研究代表者：Gal Bitan)」の支援を受けて実施されました。

<用語解説>

¹RNA アプタマー：アデニン、ウラシル、シトシン、グアニンからなる 1 本鎖核酸。特定のタンパク質に選択的に結合することから、Chemical Antibody とも呼ばれる。他の核酸医薬に比べて実用化は遅れているものの、動物実験に依存せずに作出できる点が特徴である。

²天然変性領域：タンパク質の構造において、一定の立体構造をもたず柔軟に動く領域。タンパク質どうしの相互作用や構造変化に関わることが多く、一部のアミロイド凝集に関わる。

³ショウジョウバエモデル：遺伝子操作が容易な実験生物であり、寿命が 2 か月前後と比較的短い。ヒトの神経変性疾患関連遺伝子を導入し、運動機能や神経変性を外挿することで、薬剤評価が可能である。一般に、哺乳類モデルに比べて飼育や実験が簡便であり、多検体のスクリーニングにも適している。

⁴ドッキング計算：分子どうしの結合様式を予測する計算手法。低分子ドッキングに用いられる AutoDock や、タンパク質・核酸複合体を対象とした HADDOCK が知られる。近年は AlphaFold などの AI 構造予測の進展により、これまで解析が難しかった核酸や全長タンパク質を含む複合体についても解析が可能になりつつある。

<研究者のコメント>

「α Syn のような天然変性タンパク質は構造が定まりにくく、従来の創薬では標的化が難しいと考えられてきました。本研究では、その柔軟な領域を RNA アプタマーが認識し、凝集そのものをほどく可能性を示すことができました。10¹⁴ 種類を超える RNA 候補の中から、“当たり”となる RNA 配列を見いだせたことは、大きな驚きでした。今回の成果が、シヌクレイノパチーに対する新しい治療戦略や、凝集性タンパク質研究の発展につながることを期待しています。」(村上)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Development of an RNA Aptamer as a Therapeutic Agent for Synucleinopathies

(シヌクレイン病の治療薬としての RNA アプタマーの開発)

著者：Kazuma Murakami^{1,*}, Thi Hong Van Nguyen¹, Leo Tsuda², Esha Chawla³, Yangxia Wang³, Yiran Chen⁴, Nadia Stefanova⁵, Chioko Nagao⁶, Kenji Mizuguchi⁶, Shouvik Manna⁷, Samir K. Maji⁷, Hidehito Tochio⁴, and Gal Bitan^{3,8,9} (村上一馬^{1,*}、Nguyen Thi Hong Van¹、津田玲生²、Esha Chawla³、Yangxia Wang³、陳伊然⁴、Nadia Stefanova⁵、長尾知生子⁶、水口賢司⁶、Shouvik Manna⁷、Samir K. Maji⁷、朽尾豪人⁴、Gal Bitan^{3,8,9})

1. Division of Food Science and Biotechnology, Graduate School of Agriculture, Kyoto University, Kyoto, 606-8502, Japan
2. Kankyo Eisei Yakuhin Co., Ltd., Kyoto 619-0237, Japan
3. Department of Neurology, David Geffen School of Medicine, University of California Los Angeles, Los Angeles, California 90095-7334, USA
4. Department of Biophysics, Graduate School of Science, Kyoto University, Kyoto 606-8502, Japan
5. Division of Neurobiology, Department of Neurology, Medical University of Innsbruck, Austria
6. Institute for Protein Research, The University of Osaka, Ibaraki, Osaka 565-0871, Japan
7. Department of Biosciences and Bioengineering, Sunita Sanghi Centre of Aging and Neurodegenerative diseases (SCAN), Indian Institute of Technology Bombay, Powai, Mumbai 400076, India
8. Brain Research Institute, University of California Los Angeles, Los Angeles, California, 90095-7334, USA
9. Molecular Biology Institute, University of California Los Angeles, Los Angeles, California, 90095-7334, USA