

2023 年度年次報告書
生命現象と機能性物質
2023 年度採択研究代表者

木村 龍一

京都大学 大学院医学研究科
特定助教

機能性 RNA プロファイリングのための新規プローブ開発

研究成果の概要

アルツハイマー病をはじめとした神経変性疾患では細胞内に異常な凝集体が蓄積するが、長らくそのメカニズムは不明のままである。近年、これらの疾患の原因遺伝子が相分離することが明らかにされ、相分離制御の異常が凝集体の蓄積を引き起こすと考えられるようになってきた。凝集体には RNA やタンパク質などの生体分子が密集しており、これらの構成因子を包括的に理解することができれば凝集体の形成メカニズムの解明や治療標的の発見につながる。これまでにも、細胞をすりつぶして単離した凝集体を用いて RNA-seq やプロテオミクス解析がおこなわれているが、単離の過程で凝集体が崩壊するといったアーチファクトが問題視されており、既存の手法とは異なる原理に基づいたアプローチが求められている。そこで本研究では、光で性質が変化する DNA プローブを用いることで、光が照射された領域のみから RNA 情報を取得できる技術、光単離化学 (Photo-Isolation Chemistry; PIC) を発展させることで単離困難な凝集体から RNA 情報を取得する技術を確立する。さらにこの技術を用いて神経変性疾患のモデル細胞に発生させた凝集体の「全」トランスクリプトームを解き明かし、神経変性と関連するものや凝集体の発生・蓄積に必要なものを特定する。

PIC により凝集体の RNA 解析を実現するためには局所的な光励起、すなわち二光子励起による実験系が不可欠である。そこで本年度は、二光子励起で性質を変化させる DNA プローブを新たに合成した。さらに、凝集体に含まれる多様な RNA 分子種を検出するためにサンプル前処理の検討を実施した。