

令和 8 年 7 月 10 日  
愛 媛 大 学

# 神経細胞で巨大遺伝子群の働きを支える 新たな核内制御システムを発見 ～神経疾患の原因解明へ新たな手がかり～

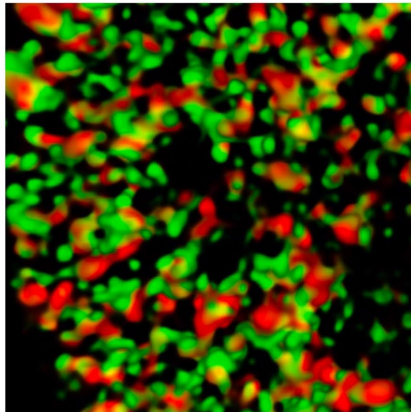


図1. SFPQ が細胞の核内にRNAを足場に形成するメッシュ様コンデンセート構造 (緑: SFPQ、赤: RNA 結合因子 FUS)

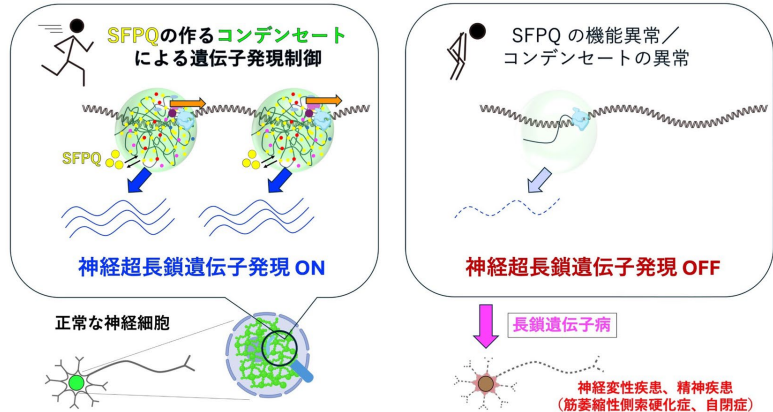


図2. SFPQが神経細胞核内でRNAを足場として形成する「メッシュ様のコンデンセート（凝集体）」が、神経超長鎖遺伝子の発現を制御する仕組みと、その破綻が神経疾患につながる可能性を示す模式図。

哺乳類の脳では、神経機能を支える、全長が 100 キロ塩基長 (kb) を超える巨大な遺伝子群が数多く働いています。しかし、これらの「超長鎖遺伝子」がどのように正確に発現しているのかは、長年にわたり大きな謎でした。愛媛大学大学院医学系研究科の細川元靖助教・武内章英教授らの研究グループは、同医学系研究科の川上良介准教授・今村健志教授、理化学研究所生命医科学研究センターの今見考志ユニットリーダー、京都大学医学系研究科の黒澤凌博士・萩原正敏特任教授らとの共同研究により、RNA を足場として形成される新たな核内構造を発見し、この構造が神経機能を支える超長鎖遺伝子群の発現を統合的に制御する新たな仕組みであることを明らかにしました。さらに、この仕組みの破綻が自閉スペクトラム症 (ASD) や筋萎縮性側索硬化症 (ALS) などの神経疾患の発症に関与する可能性を示しました。本研究成果は、高等生物において超長鎖遺伝子がどのようにして正確に読み出されるのかという長年の謎に迫るとともに、原因不明の神経難病や精神疾患の病態解明、さらに新たな治療法開発につながることで期待される成果です。

これらの成果は、Cell Press の学術誌「Cell Chemical Biology」のオンライン版に令和 8 年 7 月 10 日 (金) に公開されました。

※ぜひ取材くださいますよう、お願いいたします。

本件に関する問い合わせ先  
愛媛大学大学院医学系研究科 生体構造医学講座  
武内 章英  
TEL : 089-960-5231  
Mail : takeuchi.akihide.io@ehime-u.ac.jp

※送付資料 7 枚 (本紙を含む)

## 1. 【研究の背景】

ヒトをはじめとする高等生物の神経細胞では、100 キロ塩基長 (kb) を超える「超長鎖遺伝子」が数多く発現しています。これらの遺伝子は、シナプス形成や神経回路維持など脳の高度な機能に重要な役割を果たしており、その発現制御異常は Long gene transcriptopathy (超長鎖遺伝子発現異常) と呼ばれ、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) や自閉スペクトラム症 (ASD) など、さまざまな神経疾患との関連が報告されています。しかし、これほど巨大な遺伝子を細胞がどのように正確かつ効率的に読み取り、発現を維持しているのか、その仕組みはほとんど分かっていませんでした。

近年、細胞内ではタンパク質や RNA が集合して「コンデンセート (凝集体)」と呼ばれる構造を形成し、遺伝子発現などの生命現象を制御していることが注目されています。特に、液-液相分離 (LLPS) と呼ばれる現象により形成されるコンデンセートは、神経変性疾患関連タンパク質 FUS や TDP-43 などとの関連からも大きな関心を集めています。しかし、これらの構造が生理的にどのような役割を果たしているのかは、未だ十分には明らかになっていませんでした。

研究グループはこれまでに、RNA 結合タンパク質 SFPQ が、神経細胞における長大遺伝子発現に必須な分子であることを報告してきました。今回、SFPQ が液-液相分離 (LLPS) を介したコンデンセートを形成することに着目し、その核内構造の実体と、その機能的意義について詳細な解析を行いました。

## 2. 【研究成果のポイント】

### ■ SFPQ は液-液相分離 (LLPS) により核内に膜のない構造を形成する

SFPQ は、分子が自発的に集まり、膜を持たない構造を形成する「液-液相分離 (LLPS)」という現象によって、核内にコンデンセート (凝集体) を形成していることが分かりました。

### ■ RNA を足場とした新たな核内構造を発見

超解像顕微鏡観察技術を用いた解析により、SFPQ は長鎖 RNA を足場として、メッシュ状コンデンセートと呼ばれる網目状の核内構造を形成することを発見しました (図 1)。

### ■ 超長鎖遺伝子の発現にコンデンセートの構造が重要

SFPQ コンデンセートが形成できなくなると、超長鎖遺伝子の転写伸長や RNA スプライシングが障害され、超長鎖遺伝子の発現が選択的に低下することが分かりました (図 2)。

### ■ 超長鎖遺伝子を制御する統合的な遺伝子発現制御複合体を同定

近接依存性分子標識技術 (BioID) と質量分析技術を組み合わせることで、SFPQ コンデンセート内には、超長鎖遺伝子の発現を制御する多数のタンパク質が集積していることを明らかにしました。これにより、クロマチン制御、転写、RNA プロセッシングを担う統合的な遺伝子発現制御複合体が形成されることが分かりました (図 3)。

### ■ 「転写伸長コンデンセート」という新概念を提唱

SFPQ コンデンセートには、クロマチン制御因子、RNA ポリメラーゼ II、転写伸長因子、スプライシング制御因子などが集積していました。これらの結果から、本研究は、これまで概念として提唱されてきた「転写伸長コンデンセート (transcriptional elongation

condensate)」の分子実体を明らかにし、超長鎖遺伝子発現を支える新たな核内制御機構を示しました（図3）。

### ■ 神経疾患との関連

本研究では、SFPQ コンデンセートに自閉スペクトラム症（ASD）関連遺伝子産物が多数集積しており、この制御機構の破綻が神経疾患の発症に関与する可能性が示されました。

SFPQ は筋萎縮性側索硬化症（ALS）との関連が報告されている RNA 結合タンパク質であり、ALS では SFPQ をはじめとする RNA 結合タンパク質の異常が数多く報告されています。本研究は、RNA 結合タンパク質異常が、超長鎖遺伝子発現異常（Long gene transcriptopathy）や転写伸長コンデンセートの破綻を介して神経疾患を引き起こす可能性を示すものであり、神経発達症や神経変性疾患に共通する新たな分子病態の理解や治療標的の開発につながることを期待されます。

## SFPQコンデンセートが形成する統合的遺伝子発現制御複合体が「転写伸長コンデンセート」として機能する

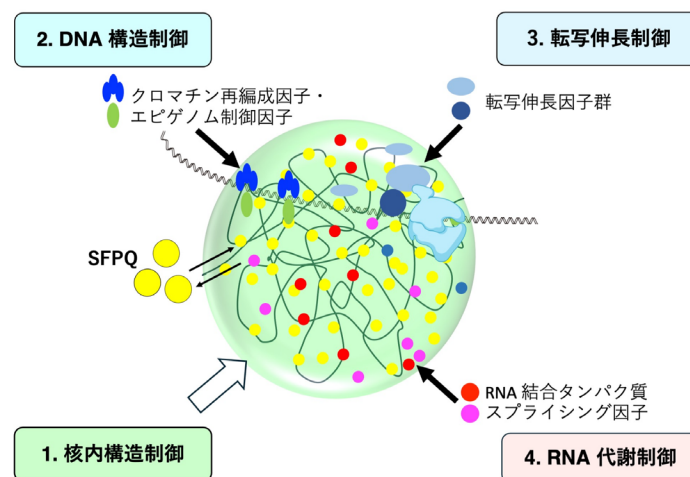


図3. 近接依存性分子標識を用いた解析で明らかになった、SFPQがコンデンセート内に形成する統合的遺伝子発現制御複合体の全容

### 3. 【研究の意義】

本研究は、これまで個別に理解されてきた遺伝子制御機構（転写、スプライシング、クロマチン制御）を、RNA 依存的コンデンセートという空間構造が統合的に制御するという新しい概念を提示しました。

特に、超長鎖遺伝子の発現制御に特化した「転写伸長コンデンセート」の発見は、遺伝子発現の理解を大きく進展させる成果です。

### 4. 【今後の展望】

本研究により、RNA を足場として形成される核内コンデンセートが、核内構造、クロマチン制御、超長鎖遺伝子の転写、RNA 制御を統合的に調節している可能性が示されました。

今後は、SFPQ コンデンセートがどのように形成・維持されるのか、また疾患関連変異によってどのように破綻するのかを詳細に解析することで、神経疾患の病態解明や新規治

療法開発への応用が期待されます。また、コンデンセート形成を制御することで、超長鎖遺伝子発現異常を改善する新たな治療戦略の開発も期待されます。

## 5. 【研究プロジェクトについて】

本研究は、下記機関より資金的支援を受けて実施されました。

- ・ 日本学術振興会 (JSPS)・文部科学省 科学研究費補助金 (科研費) 基盤研究 (S)、基盤研究 (B)、基盤研究 (C)、若手研究 (JP15H05721, JP19K06907, JP21H05042, JP22H02797, JP25K02436, JP23K16771, JP20K17509)
- ・ 日本医療研究開発機構 (AMED) (難治性疾患実用化研究事業 (研究課題名: 液-液相分離を正常化する 核酸医薬による FTLD 治療法開発) (JP23ek0109497))
- ・ 武田科学振興財団
- ・ 内藤記念科学振興財団

また、オープンアクセスにあたり、愛媛大学 2026 年度オープンアクセス推進のための APC 支援事業の支援を受けました。

## 6. 【用語説明】

### ■ SFPQ (エスエフピーキュー)

RNA に結合するタンパク質の一種で、転写やスプライシングなど遺伝子発現の制御に関与する。特に神経細胞において、長い遺伝子の発現維持に重要な役割を果たすことを研究グループがこれまでの一連の研究で明らかにしている。

### ■ 液-液相分離 (LLPS : Liquid-Liquid Phase Separation)

細胞内でタンパク質や RNA などの分子が集まり、水と油のように周囲から分離して液滴状の構造を形成する現象。こうして形成される「コンデンセート」は膜を持たないが、特定の分子を局所的に濃縮することで、転写や RNA 制御などの生化学反応を効率的に進める場として働く。近年、神経疾患との関連からも注目されている。

### ■ コンデンセート (Condensate)

細胞内でタンパク質や RNA が集合して形成される構造体。特定の分子を局所的に濃縮し、生化学反応の場として機能する。

### ■ 超長鎖遺伝子 (Extra-long genes)

100 キロ塩基 (kb) 以上の長さを持つ遺伝子。神経細胞に多く存在し、シナプス機能や神経回路形成に重要な役割を担うが、その発現制御は複雑で脆弱性を有する。

### ■ 転写伸長 (Transcriptional elongation)

DNA から RNA が合成される過程のうち、RNA ポリメラーゼが DNA 上を移動しながら RNA を伸ばしていく段階。この過程の制御は、特に長大遺伝子において重要である。

### ■ スプライシング (Splicing)

RNA が作られた後に不要な部分 (イントロン) を取り除き、必要な部分 (エクソン) をつ

なぎ合わせる過程。遺伝子ごとに異なるタンパク質を生み出すための重要な仕組み。

■ クロマチン (Chromatin)

DNA とタンパク質が結合してできた構造で、DNA の折りたたみ状態や化学修飾によって遺伝子の働きが調節される。

■ Long gene transcriptopathy (超長鎖遺伝子発現異常)

特に超長鎖遺伝子の発現が選択的に障害されることで生じる病態の概念。ASD や ALS などの神経疾患との関連が指摘されている。

■ 筋萎縮性側索硬化症 (ALS : Amyotrophic Lateral Sclerosis)

神経変性疾患の一つ。筋力低下や筋萎縮を引き起こし、進行すると呼吸や嚥下など生命維持に必要な運動機能にも障害が及ぶ。近年、RNA 結合タンパク質の異常や、細胞内コンデンセート形成異常との関連が注目されている。

■ 自閉スペクトラム症 (ASD)

発達障害の一つで、社会的コミュニケーションの困難や行動の特性などを特徴とする。近年、長大遺伝子の発現異常との関連が注目されている。

<イメージ図>

## 神経細胞内の統合的遺伝子発現制御コンデンセート

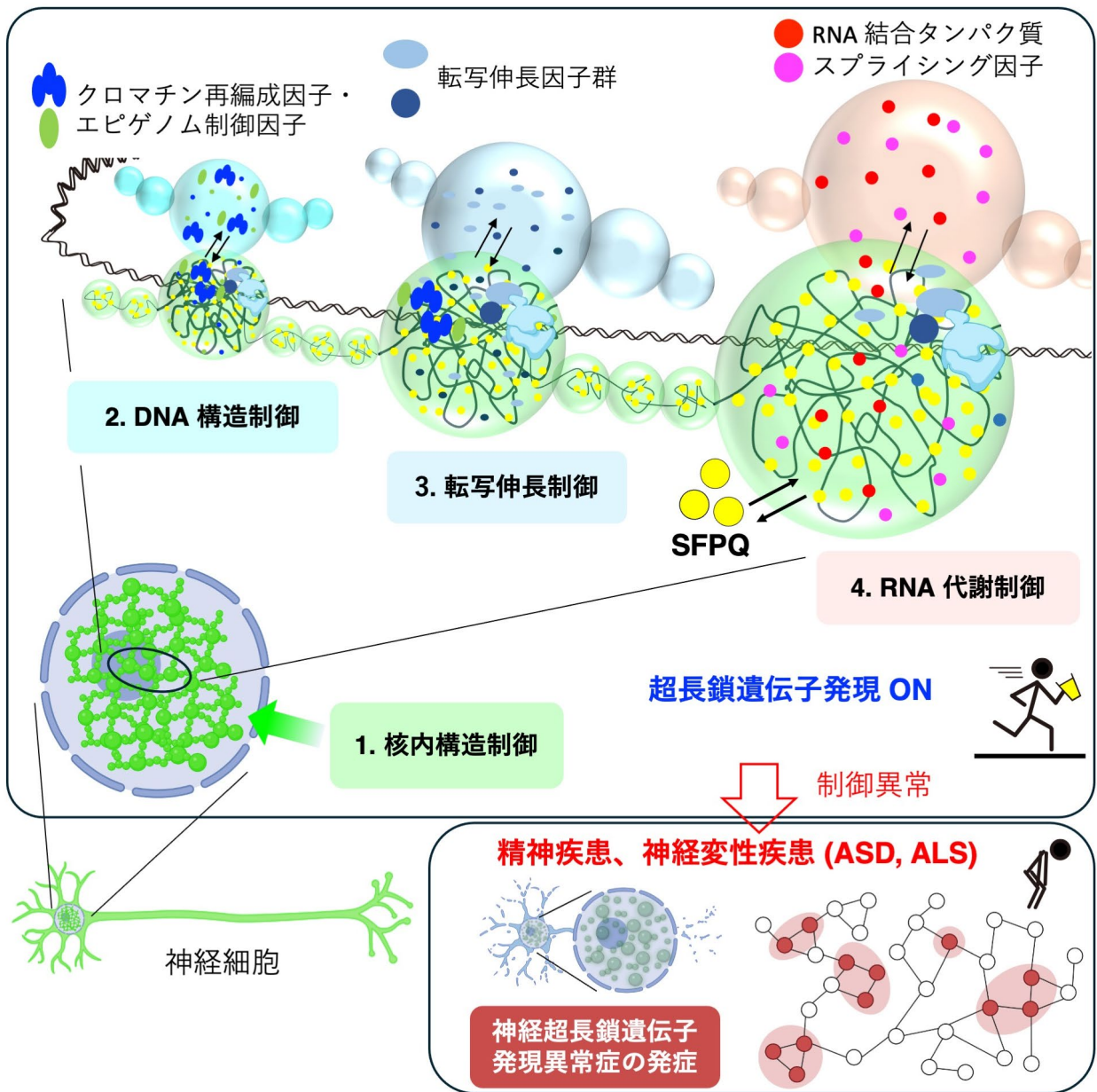


図4. 神経細胞内の統合的遺伝子発現制御コンデンセートによる神経超長鎖遺伝子発現制御のイメージ図

7. 【論文情報】

掲 載 誌:Cell Chemical Biology

タイトル:RNA-Dependent SFPQ Condensates Coordinate Multidimensional  
Regulation of Extra-Long Neuronal Genes

和訳題名:RNA を足場とする核内コンデンセートが神経超長鎖遺伝子発現を統合的に制御  
する仕組みを解明 — 神経疾患につながる新たな分子機構を示唆 —

著 者:Motoyasu Hosokawa, Ryosuke Kawakami, Koshi Imami, Ryo Kurosawa,  
Takuya Yoshizawa, Yasushi Ishihama, Takeshi Imamura,  
Masatoshi Hagiwara, Akihide Takeuchi\*

\*責任著者:愛媛大学大学院医学系研究科 生体構造医学講座 教授 武内 章英

D O I:10.1016/j.chembiol.2026.06.004