

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	細胞内構造構築 RNA の作用機序と存在意義の解明
研究機関・部局・職名	北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授
氏名	廣瀬 哲郎

【研究目的】

本研究では、1. ncRNA 上でのパラスペックル構造体構築の分子メカニズムとその意義の解明、2. 細胞核内の新しい「アーキテクチュラル RNA」の同定の二本柱で研究を遂行する。そして得られた ncRNA 機能情報から、ncRNA 作用機序の法則性を確立することを目標にする。1 では、まず NEAT1 とパラスペックル形成に必須な RNA 結合蛋白質の相互作用を詳細にマップし、リボソームの 1500 倍もの大きさを誇るパラスペックル構造の構築に必須な生合成段階とそれを支える RNA 配列を同定することを目指す。さらにこうして構築されたパラスペックルが、どのような様式で遺伝子発現制御に関わるのかを明らかにすることによって、ncRNA を骨格とする意義を明らかにする。2 では、様々な細胞内構造体を精製して、そこに含まれる RNA 種を同定する。そのために RNA 成分を含む細胞内構造体を分画濃縮し、含有 RNA の次世代シーケンサー解析を実施する。一方でヒト完全長 cDNA リソースのタンパク質細胞内局在ライブラリーを用いて RNase 感受性の細胞内構造体のスクリーニングを平行して実施し、それらの含有 RNA の解析も行う。同定された構造体構成 RNA から、核内ノックダウン技術によって構造構築能を有する RNA を同定し、遺伝子改変マウスの作成などを実施して、その生理機能解析を実施する。さらに構造構築 RNA と相互作用する蛋白質を取得し、その結合領域を同定する。こうして得られた「アーキテクチュラル RNA」の作用モチーフについて、バイオインフォマティクスを駆使してゲノムワイドに、「RNA 機能単位」となるモチーフを探索する。この手順により ncRNA 作用の法則性が確立する。

【総合評価】

	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

研究目的として、(1) 長鎖 ncRNA によるパラスペックル構造構築と作用機序の解明、(2) 新しい構造構築 RNA の同定と機能解析、(3) 「アーキテクチュアル RNA」の作用モチーフの解明を掲げていたが、(1)、(2) については、研究計画に従い、着実に研究を進めた。具体的には、「パラスペックル構造形成メカニズムについての新たな知見」「パラスペックルは個体組織ではストレス誘導性であること」「パラスペックルによる転写制御因子の核質内量の調整」「ヒストン遺伝子の RNA 含有核内構造体による発現制御」「複数の新規 RNA 依存性核内構造体の同定」「核内構造体と筋萎縮性側索硬化症との関連の可能性」等を明らかにしており、研究は目標に向けて着実に進化した。EMBO J や PNAS などの一流雑誌に論文を発表したことを高く評価したい。

一方で、研究目標として挙げられていた、「パラスペックル構造における RNA とタンパク質の相互作用マップの解明」および「新規構造体を形成する RNA とタンパク質の相互作用の解明」については今後に残された課題と考えられる。本プロジェクト終了後も引き続き研究がさらに進展することを期待したい。

② 目的の達成状況

・所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

当初の目的としていた研究課題について着実に成果が得られ、それらを英文原著論文として発表したことは高く評価できる。一部の研究課題については論文準備中、あるいは学会発表の段階であるが、未解決の問題に対しても、その対策、準備が具体的に記されており、本プロジェクト終了後も研究を継続することによって研究目標の達成が期待される。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

ncRNA によるパラスペックルの解析に関しては世界をリードしており、そのパラスペックルの形成のプロセッシング機構を解明した事は先進性があり、優位なリードを保持した事につながると考えられる。また、個体レベルの研究からパラスペックルがストレス誘導性の核内構造体であることを解明した点は、今後の研究の方向に大きく寄与すると考えられ評価できる。パラスペックル構造における RNA とタンパク質の相互作用マップの解明や ncRNA を基盤とする細胞内構造の生理的意義等が明らかになれば、ブレークスルーともなり、医療分野へも大きな波及効果をもたらすものと期待される。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(■見込まれる ・ □見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(■見込まれる ・ □見込まれない)

ncRNA は未知の分子種が多く残されており、その生理機能に関しても不明である。パラスペックルの構造基盤という確固たるデータを示した本研究課題の成果は、RNA 研究、細胞構造研究という分野において重要な知見であり、今後の当該領域の研究を先導するものと期待される。現時点ではまだはっきりしない点も多いが、細胞内構造体の機能が疾患等に関与する可能性はあり、医療分野等への波及効果も期待できる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (■行われた ・ □行われなかった)

査読付きの学術論文誌に 12 件の発表を行っており、EMBO J、PNAS 等のハイインパクト誌への発表や総説 2 件も含まれる。共同研究者である博士研究員を国立大学の助教にプロモーションした点や、指摘事項への適切な対応も、マネジメントして評価できる。科研費基盤 (B) や新学術領域研究を獲得しており、さらに研究の発展が期待できる。