課題番号：LS136
助成額：166百万円

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成23年2月10日
～平成26年3月31日

細胞内構造構築RNAの作用機序と存在意義の解明

廣瀬 哲郎　北海道大学遺伝子病制御研究所　教授
Tetsuro Hirose

専門分野
RNA

キーワード
分子間相互作用／機能性RNA／核構造／遺伝子発現調節

WEBページ
http://www.igm.hokudai.ac.jp/rna/index.html

研究背景

近年ヒトゲノムの90%を占める無意味とされた領域から、タンパク質をコードしない正体不明の非コードRNA(lncRNA)が産生されていることが発見された。これらのRNAが生命現象の精密な調節に関わる可能性に注目が集まっている。我々は、その中から「細胞内構造作り」という新機能を持つ非コードRNAを発見した。

研究目的 研究の特色

非コードRNAを中心に細胞内構造が作られる過程を研究し、RNAの働き方を明らかにする。また構造体の役割を解明し、非コードRNAが構造の材料に採用された意義を理解する。さらに新たな構造作りを行うRNAを探索し、その機能を司る新ルールを確立する。

実績

代表論文：EMBO Journal, 31(20), 4020-34, (2012)
新聞：化学工業日報「産総研・相反する制御機能を担う機能性RNAを発見」(2012年3月27日)
一般雑誌：Nikkei BP電子版「RNAが細胞内構造体を構築するメカニズムを解明 ―ノンコーディングRNA自身の生合成過程と一体化して構築」(2012年9月11日)

研究成果

非コードRNA生合成と共役した構造体構築機序の解明

NEAT1 lncRNAによるパラスペックル構築機序を検討し、NEAT1と共にパラスペックルを形成する40種類のタンパク質を同定した。またその中の7種類の必須タンパク質が関わるNEAT生合成と共役した2つのステップが構造形成に必要なことを明らかにした(図1)。

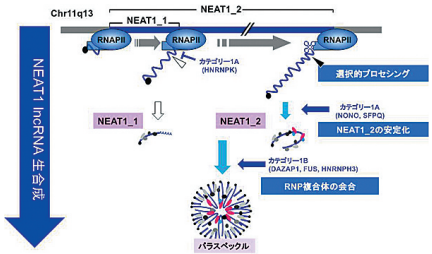

図1　パラスペックル形成機序のモデル

新しいRNA構造体の発見

パラスペックルは、ストレス誘導性のNEAT1の発現上昇によって肥大化し、核質中の制御因子をNEAT1との相互作用を介して係留するスポンジ機能があることを発見した。その結果、係留された制御因子は不活化し、標的遺伝子の発現が抑制されることも明らかになった。こうしたパラスペックルの肥大化は、ウィルス感染、薬剤処理などのストレス条件や神経変性疾患(ALS)患者運動ニューロン中でも起こることが明らかになった（図2）。

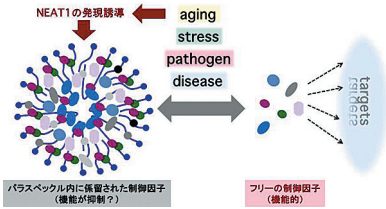

図2　パラスペックルの機能モデル

2030年の応用展開

これまでの生命科学は、ヒトゲノムのわずか2%のタンパク質コード領域を対象としていた。残りの90%が産生する非コードRNAの機能解明によって、RNAの作用点を標的とした新しい医薬品の開発基盤の確立が期待できる。例えば治療法が確立していない神経変性疾患などの難病の治療法や新規癌診断マーカーなどの開発が期待される。