

【領域番号】 3001

【領域略称名】 RNA制御学

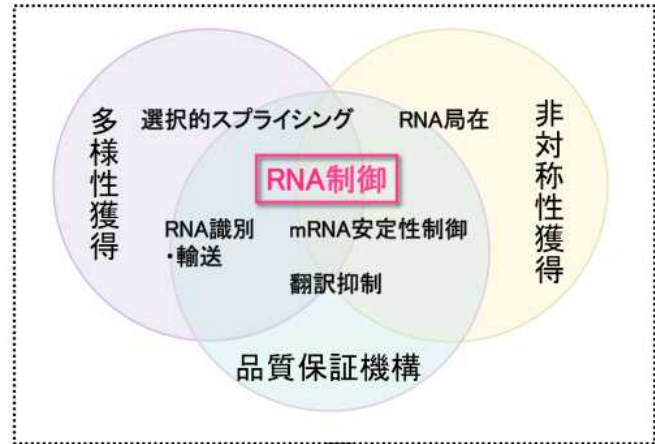
【領域代表者(所属)】 稲田利文(東北大学・薬学研究科・教授)

(1)本領域の目的

生物の持つ複雑で巧妙な形態・機能の獲得には、RNA 段階での遺伝子発現制御プログラムが重要な役割を果たす。すなわち、個体発生の過程において「①多様性獲得プログラム」(選択的スプライシング)により、細胞が担う多様な機能の獲得に必要な遺伝子産物自体の多様性が獲得される。また、様々な「②非対称性制御プログラム」(翻訳制御と共役した mRNA 局在、小分子 RNA による翻訳制御や mRNA 安定性制御)により、単一の受精卵から非対称な細胞群が生成される。さらに、「③品質保証プログラム」(mRNA サーベイランス機構等)による厳密な監視により、RNA レベルでの制御の正確性が保証される。

本領域では、複雑で巧妙な生命体構築の基本原則としての遺伝子産物の「非対称性」と「多様性」の獲得機構と、それを支える「品質保証」機構の理解を目的とし、その最も重要な分子基盤である『RNA プログラム』の分子機構の解明を目指す。また、RNA プログラムの知見をもとに、RNA 制御を介したより高次の細胞機能制御機構の理解を目指す。

「非対称性」と「多様性」を獲得するRNAプログラム



細胞運命の決定・細胞機能制御
個体発生・生物の多様性

(2)各 RNA プログラム解析の目的

【多様性獲得プログラム】多細胞生物の比較的少ない遺伝子からタンパク質発現の時間的・空間的多様性を生み出す「多様性獲得プログラム」の最も重要な機構が、mRNA 前駆体の選択的スプライシングである。しかし、ゲノムプロジェクトの進行に伴いゲノムの塩基配列がさまざまな真核生物種で明らかになっているにもかかわらず、我々の知識は生体内の各組織・細胞における mRNA アイソフォームを予測するには至っていない。本領域研究では、選択的スプライシングに関するシス配列・トランス因子の同定とその時空間的な制御機構の解明を目指す。

【非対称性獲得プログラム】個体発生の過程で生じる細胞の極性は、様々な「非対称性制御プログラム」により獲得される。例えば、ショウジョウバエの前後軸の形成や、生殖細胞形成に必要な因子である *nanos* や *oskar* は mRNA の状態で卵内に局在し、時空間的な翻訳制御を受けることによって機能を果たす。これらの mRNA は、タンパク質と細胞質 RNP 顆粒を形成して目的の部位に輸送され、翻訳制御を受ける。類似の細胞質 RNP 顆粒は神経細胞でも観察される。本領域研究では、生殖細胞形成や胚軸形成といった高次生命現象における RNA 局在と翻訳制御との連携の分子基盤を明らかにする。

【品質保証プログラム】生命現象の基盤となる正常な遺伝子発現は、様々な品質保証機構によって保証されている。DNA 上の変異やスプライシングのエラー等により合成される異常 mRNA の品質はリボソームにより感知され、異常な翻訳終結が引き金となって「mRNA 品質保証機構」が作動し、異常 mRNA の分解が促進される。例えば、ナンセンス変異を持った mRNA は、ヒトから酵母まで普遍的に存在するナンセンス依存分解系(NMD)により分解される。最近まで、異常 mRNA の分解のみが異常タンパク質の発現抑制を担うと考えられてきたが、翻訳アレストや異常タンパク質の分解も品質保証機構の上で重要であることが示された。本学術領域では、異常な翻訳によって作動する品質保証機構の全体像の理解を目的として、従来から解析されている異常 mRNA の認識と分解機構に加え、翻訳に共役した異常タンパク質の分解機構を明らかにする。

以上の 3 つの主要プログラムの融合領域として以下のような領域が重要である。上述の細胞質 RNP 顆粒は、mRNA 分解の場として同定された顆粒(P ボディ)との相同性が明らかとなり、RNA 局在・翻訳制御と分解(品質保証)が分ち難く連携していることが明らかになってきた。局在化し損なった RNA が分解されることで RNA が局在化する機構が知られ、miRNA によるポリ(A)鎖の短鎖化機構が必須な役割を果たす。また、ポリ(A)鎖の長さは、翻訳効率と mRNA 安定性の両方に極めて重要な役割を果たすため、これらのポリ(A)鎖の短鎖化機構と翻訳効率

制御に焦点を当てた解析を行う。細胞質における mRNA の品質保証機構や局在化には、役割を果たす。また、ポリ(A)鎖の長さは、翻訳効率と mRNA 安定性の両方に極めて重要な役割を果たすため、これらの**ポリ(A)鎖の短鎖化機構と翻訳効率制御**に焦点を当てた解析を行う。細胞質における mRNA の品質保証機構や局在化には、核内でのプロセシング反応が大きな役割を果たしている。例えば、RNA の核外輸送を担う因子群は、翻訳効率や mRNA の品質管理などの核外輸送後の RNA の運命決定にも大きく関与する。一方、イントロンを含む mRNA 前駆体などの未成熟 RNA の核内繫留機構や、核内の不良品 RNA を分解する品質保証機構の分子機構は不明である。本領域研究では、**RNA の選択的分配制御が品質保証機構や遺伝子発現に果たす役割と分子機構**を明らかにする。核内での RNA プロセシング反応と下流の発現制御機構との連携を明らかにする為には、核内 RNA プロセシング現象自体の解析が必須である。最近、培養細胞内で核内 RNA を高効率でノックダウンできる系が開発され、核内 RNA の機能探索を効率良く進めることが可能になった。本領域研究では、**核内低分子 RNA が制御する RNA プロセシング現象**を同定し、その作用機構を解明する。

以上の様な RNA プログラム(mRNA 安定性や翻訳、mRNA 局在の制御機構)は、様々な細胞機能を制御する。例えば細胞形態は、分化や細胞周期などの細胞増殖のメカニズム、および栄養やストレスといった細胞内外の様々なシグナルに応答した制御をうける。この細胞形態制御において、RNA 局在や翻訳制御を介したシグナル伝達経路が重要な役割を果たす。本領域では、**mRNA 結合タンパク質による細胞統御の分子メカニズム**の解明を行う。また、ウイルスは宿主細胞の機能を巧みに利用することで増殖する。一方、宿主細胞は RNA センサー分子により外来 RNA を検知し自然免疫系を作動させウイルスに対抗する。最近、RNA センサー分子による内在性 RNA の制御機構も、自然免疫系の作動に重要であることが明らかになってきた。本領域では、代表的な RNA センサーである RIG-I ヘルパーゼファミリー分子群に焦点をあて、**内在性の標的 RNA の同定とその制御の生理的意義**を解析し、生体防御の全体像を理解することを目的とする。

(3) 学術水準の向上・強化への予想される寄与

遺伝子産物の「非対称性」と「多様性」を獲得する機構と、その基盤となる遺伝子産物の「品質保証」機構の研究について、本領域による各研究者間の研究手法や材料、アイデアの交換を自由に行うことで、当該分野研究の飛躍的な発展が見込まれる。**RNA プログラム(mRNA 局在・翻訳・分解制御の連携、品質保証機構)は生命体構築の基本原則であり、その分子機構の解析が RNA 関連の疾病の理解と治療に貢献してきている。**実際、ナンセンス変異が原因でおこる遺伝病の治療薬が、ナンセンス変異での翻訳終結を阻害する化合物のスクリーニングにより発見されている。RNA が関連する様々な疾病の治療薬の開発に、本領域での研究が大きく貢献することは間違いないものと考えられる。また、RNA サイレンシングは、最も競争の激しい研究分野の1つであるが、翻訳制御や mRNA 安定性制御の分子機構自体の理解なしにはその進展は不可能であり、本領域研究における解析は **RNA サイレンシングの分子機構研究の理解、さらに小分子 RNA が関係する様々な疾病の理解と治療法の確立にも大きく貢献するもの**を考える。