

相反する制御機能を担う機能性RNAを発見

遺伝子発現の促進と抑制の両方を行うRNA



廣瀬 哲郎

ひろせ てつろう

tets-hirose@aist.go.jp

バイオメディシナル情報研究センター

機能性RNA工学チーム
研究チーム長
(臨海副都心センター)

ノンコーディングRNAは、ヒトをはじめとする複雑な生物種で数多く産生されていることから、複雑化した高次生命現象の遂行に重要な役割を果たすと考えられています。私たちは、ノンコーディングRNAの生体制御機能の解明によって、いまだ謎に満ちた「暗黒物質」がいかにヒトの生命活動や疾患の発症にかかわっているかを理解し、RNAを標的とした新しい医薬品開発の基盤を形成することを目指しています。

関連情報：

● 参考文献

T. Ideue *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 109(15), 5693-5698 (2012).

● 共同研究者

井手上 賢 (現) 熊本大学、
足立 俊吾、長沼 孝雄、谷川 明恵、夏目 徹 (産総研)

● 用語説明

* mRNA プロセッシング：真核生物の細胞核内で、DNAから転写された前駆体mRNAがさまざまな加工(プロセッシング)を受けて成熟型mRNAとなる段階。

** アンチセンス核酸：RNAの標的配列に対になる配列(相補的配列)を持つ1本鎖DNA。1本鎖DNAと結合した標的RNAを特異的に分解することができる。

● プレス発表

2012年3月27日「二つの相反する制御機能を担う機能性RNAを発見」

●この研究開発は、独立行政法人日本学術振興会・最先端次世代研究開発支援プログラム(NEXT Program)の支援を受けて行っています。

ノンコーディングRNAの役割とは？

今世紀のポストゲノム研究によって、ヒトゲノムやマウスゲノムの大部分から、機能のわからないRNAが多数産生されていることが明らかになりました。これらのRNAはタンパク質に翻訳される情報を含まない「ノンコーディングRNA」と呼ばれ、主に細胞核内で機能すると考えられています。最近、一部のノンコーディングRNAが、遺伝子発現の制御や細胞内構造形成、さらには疾患の発症にかかわることが明らかにされ、RNAの制御機能に注目が集まっています。

ヒストン遺伝子の発現を抑制するRNA

ヒストンは、DNAに結合して染色体のコアを構成する重要なタンパク質です。ヒストンは非常に塩基性が強く、DNAに結合せずに単独となった過剰なヒストンは、細胞にとって有害です。そのためヒストンの遺伝子は、細胞内のDNA複製時期(S期)にだけ発現するように厳密に制御され、細胞核内で新しい染色体が形成されるS期にのみヒストンが合成されます(図中央)。細胞核内に局在するU7 RNAは、ヒストン遺伝子のmRNAプロセッシング*を促進することによって、S期のヒストン合成に寄与しています(図左)。一方U7 RNAは、S期以外のDNA複製が起こっていない時期にも豊富に存在していることが知られていました。

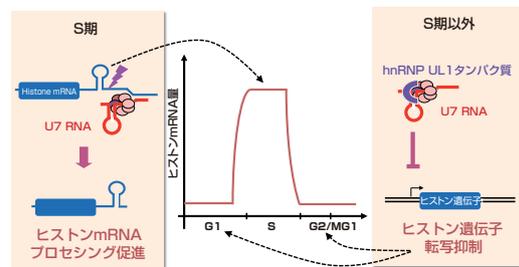


図 細胞状態に応じたU7 RNAによるヒストンの遺伝子発現制御

今回、S期以外の細胞を用いて、U7 RNAだけをアンチセンス核酸**によって分解したところ、通常なら発現が抑制されているヒストン遺伝子の転写が著しく上昇しました。またU7 RNAを過剰に細胞内で合成させると、逆にヒストン遺伝子の転写を抑制できました。これらの結果から、S期以外の細胞ではU7 RNAはヒストン遺伝子発現を抑制し、余分なヒストンを作らないように制御していることがわかりました(図右、表)。

また、U7 RNAに結合しているタンパク質を高感度質量分析によって探索した結果、hnRNPUL1タンパク質を新たに同定しました。このタンパク質の機能阻害実験や過剰発現実験から、U7 RNAの転写抑制機能だけに関与するタンパク質であることがわかりました(表)。

こうしたRNA機能を利用することにより、発現強度を段階的に調節できる人工遺伝子スイッチの開発などへの応用が期待されます。

今後の予定

U7 RNAの二つの機能のメカニズムの詳細を解明していきます。さらに、どのようにして細胞状態を感知して機能を転換できるのかを明らかにする予定です。また、ヒストン遺伝子以外のU7 RNAの標的を探索/同定することを目指します。

細胞周期	U7 RNAの機能	発現			DNA複製	hnRNPUL1の機能
		U7 RNA	hnRNPUL1	ヒストン		
S期	正常*	+	+	++	+	-*
	人為阻害*	+	+	+	+(遅延)	-*
S期以外	正常**	+	+	-	-	+**
	人為阻害**	+	+	+	-	-**

*ヒストンmRNAプロセッシング促進機能、**ヒストン遺伝子転写抑制機能

表 U7 RNAの二つの機能によるヒストン遺伝子発現制御「*」はヒストン mRNA プロセッシング促進機能、「**」はヒストン遺伝子転写抑制機能が働いていることを示す。「+」は発現・DNA複製・hnRNPUL1タンパク質の機能があることを示し、「++」は、特に強いことを示す。「-」はそれがないことを示す。