

第 19 回 RNA 生物学セミナー

「非コード RNA による細胞内構造構築」

廣瀬 哲郎 博士 (大阪大学大学院生命機能研究科)

2022 年 5 月 20 日 (10:25~11:55) , Zoom 開催

ヒトゲノムの 98%は、タンパク質情報を含まない非コード領域で占められる。今世紀初めにこれらの領域から数万種類もの長鎖ノンコーディング RNA (lncRNA) が産生されていることが発見され、これらが複雑な生命現象の制御役として働いている可能性が浮上した。その後、lncRNA の多彩な働きが徐々に明らかにされ、今日までに新たな制御因子群として認知されるに至っている。しかしながら、その作用機構に関する知見はほとんど得られていない。我々は、こうした中から、細胞内構造体の骨格として働く lncRNA を発見し、architectural RNA(arcRNA)と命名した。真核細胞には、膜を持たない様々な非膜オルガネラが存在し、巨大複合体形成や遺伝子発現制御の場として働くことが知られている。近年、非膜オルガネラは相分離した液滴の性状を持つことが示され、その相分離空間が、「生化学反応のつぼ」「制御因子の係留場」「核内構造ハブ」となっていることが提唱されている。我々が発見した arcRNA は、天然変性領域を持つ複数のタンパク質を集約して RNA 周辺で相分離を誘発して、特定の形状を持つ非膜オルガネラを形成し、上記のような制御機能を作動する能力がある。特に興味深いのは、こうした非膜オルガネラの形成から作動に至る全ての過程が arcRNA を中心にコントロールされていることである。我々は、温度ストレス誘導性の arcRNA が形成する非膜オルガネラでは、温度変化を感知してプロテインキナーゼや RNA メチラーゼといった酵素が相分離空間内に取り込まれ、そこに存在しているタンパク質や RNA を効率よく修飾することによって、特定の mRNA 群の温度依存的スプライシングを制御していることを明らかにした。この arcRNA は、一種の神経変性疾患を引き起こす毒性リピート RNA と同様の配列からなり、このリピート配列に直接結合する低分子化合物を用いた研究によって、RNA を標的とした化合物によって非膜オルガネラの機能を制御できる可能性が示された。本講演では、arcRNA が先導する相分離誘導を介した細胞内構造の構築と機能に関する最新知見を紹介し、それを標的とした創薬研究への展開の可能性についても言及したい。

連絡先：富田耕造、メール :koko-tomita@edu.k.u-tokyo.ac.jp