

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名: RNA サイレンシングが司る遺伝子情報制御

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点):

研究代表者

塩見 美喜子(東京大学 大学院理学系研究科 教授)

3. 研究概要

生物の一個体を形成する細胞は全て同じ遺伝情報をもつが、個々の細胞における遺伝子発現は、時空間特異的に制御されており、この仕組みによって各細胞や組織の特異性、生体の複雑さが担保される。時空間特異的遺伝子発現の制御機構の一つとして「RNAサイレンシング」がある。RNAサイレンシングは、20~30塩基長のsmall non-coding RNAがトリガーとなる生体内分子機構で、酵母から動物、植物に至る多くの生物で保存されている。これまでの研究から、RNAサイレンシングは、発生・分化や代謝、ウイルス感染防御といった、生命に欠かせない多くの現象を制御していることが明らかになってきた。しかし、その分子機構は未だ不明な点が多い。RNAサイレンシングを疾患治療等へと応用する試みが盛んに進められている現在、RNAサイレンシングの分子機構、およびその他の生体分子機構との関連性を、正しく、深く理解する事は不可欠である。我々は、主にショウジョウバエをモデル生物としてRNAサイレンシングの包括的な理解を目指した。特に、RNAサイレンシングを誘発するsmall non-coding RNAの生合成およびRNAサイレンシングの中核因子Argonauteの機能発現の解明に焦点をあて解析をすすめた。恒常的RNAサイレンシングに関する主な成果を以下にまとめる。

- ◆ 内在性siRNAの実体を明らかにした。RdRP活性をもたないショウジョウバエには内在性siRNAは無いと長い間考えられていたが、それを覆す結果をもたらした。
- ◆ RNAi機構はATPを必要とするが、どの段階で消費されるか不明であった。我々の解析から、AGO2へのsiRNAの取り込み時、つまりRISC形成時にはヒートショックタンパク質が必須で、それがATPを必要とするステップであることが示唆された。
- ◆ miRNA生合成機構因子LoquaciousをDicer1の機能性パートナーとして同定した。また、Loquaciousアイソフォームの機能の独立性を明確にした。
- ◆ ヒトmiRISCの解析を通して、miRNAには末端配列を異にするアイソフォームが存在すること、異なる5'末端を持つアイソフォームは独自の機能をもつことを証明した。

ここ数年は特に、生殖細胞特異的なRNAサイレンシング機構を分子レベルで理解することに集中した。生殖細胞は、正しい遺伝情報を次世代へと継承するという大きな使命を担う。それを確固たるものとするべく、生殖組織は、トランスポゾンなど利己的な転移因子による損傷からゲノムを護り、生殖組織の発生・分化を正常に促す仕組みとして生殖組織特異的なサイレンシング機構を獲得した。しかし、その作用機序は不明な点を多く含む。そこで、生殖組織特異的に発現するArgonauteタンパク質であるPiwi、Aubergine、AGO3に焦点をあて解析をすすめ、これらが生殖組織特異的small non-coding RNAであるpiRNAとpiRISCを形成し、トランスに働くことによって核、あるいは細胞質で転移性因子などの発現を抑制することを明らかにしつつ、特にpiRNA生合成機構の理解を目指し、解析をすすめた。生殖組織特異的RNAサイレンシングに関する主な成果を以下に示す。

- ◆ ショウジョウバエ卵巣由来体細胞株OSCを独自に樹立し、RNAi法を駆使することによってArmitageや

Ybなど一次piRNA生合成因子を同定し、その機能解析をすすめた。一次piRNA生合成機構のモデルを提唱した。

- ◆ piRNAの3'末端の2'-O-メチル修飾に関わる因子Pimetを同定した。Pimetは植物miRNA3'末端の2'-O-メチル修飾に関わる因子HEN1の相同体であった。
- ◆ 生殖組織特異的ArgonauteはsDMA修飾を受ける。母性因子TudorがAub-sDMA、AGO3-sDMA修飾特異的に結合する因子であることを示し、TudorのpiRNA生合成経路における機能を明らかにした。
- ◆ 一次piRNA生合成因子ZucchiniのX線構造解析および生化学的な解析をすすめることによってZucchiniが第一次piRNA産生に必要なendonucleaseであることを明らかにした。

4. 事後評価結果

4-1. 研究の達成状況及び得られた研究成果(論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む)

主にショウジョウバエをモデル生物として利用しながら、生殖組織特異的 RNA サイレンシングに集中して解析を進め、その詳細なメカニズムおよび機能について重要な成果を上げている。特に、piRNA の生合成の中間ステップに関わる様々な因子について多くの新発見があった。これらの成果から、中間報告の総合評価に沿った方向で、大きな前進があったと認められる。国際的に見ても非常に active に成果を挙げ、世界をリードする研究グループとなっている。

Nature(4 報)、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Genes Dev. などを含む15報の原著論文を国際誌に発表した。招待講演(国内会議 39 件、国際会議 25 件)や学会発表(国内会議 8 件、国際会議 0 件)、ポスター発表(国内会議 13 件、国際会議 6 件)など積極的に成果を発表していることは、高く評価される。「Biogenesis of small RNAs in animals.」の題で、Nature Reviews Molecular Cell Biology にレビューを執筆するなど、国際的にこの分野の第一人者として、認められている。

生命システム動態の原理の普遍性を提唱しようとするものであり、この段階で、知的財産権を論議するには当たらない。

4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

pi RNA の生合成機構について幾つか重要な発見を行い、この分野で世界をリードしている。RNA による遺伝子発現の制御は医療や診断といった臨床の場でも重要性が明らかにされつつあり、本研究の成果は科学的、技術的に大きなインパクトを与えている。特に、pi RNA の産生に必須な1本鎖 RNA 切断酵素の正体は長い間不明だったが、本研究によって Zucたんぱく質がその役割を担うことが示唆された。ショウジョウバエやマウスでは Zuc 遺伝子の変異は不妊につながる事が分かっており、ヒトを含む動物も Zucたんぱく質を持っていることから、今後本研究成果が、ヒトや動物の不妊の発症機構の解明などに応用されることが期待される。

4-3. 総合評価

多数の優れた研究論文を発表しており、共同研究も含めて精力的に本課題に取り組んでおり、「RNA サイレンシングの包括的な理解を目指す」べく、先端的なすぐれた成果を得たことは高く評価したい。また、それぞれの研究課題を良くまとめており、新しいシステムや生物種への展開を含めて、リーダーシップが優れていると評価する。2009 年 5 月に第 29 回猿橋賞受賞を受賞していることも、社会から高い評価を受けている証と言える。

今後は、今回の CREST で支援のもとに展開している研究を、システムバイオロジーからの視点を加味した本人独自の普遍的な RNAi の世界を築く方向に進むことが望ましい。