

2024 年度年次報告書
細胞内現象の時空間ダイナミクス
2020 年度採択研究代表者

廣瀬 哲郎

大阪大学 大学院生命機能研究科
教授

RNA による非膜性構造体の形成と作動原理の確立

主たる共同研究者:

足達 俊吾 (国立がん研究センター 研究所 部門長)

堂野 主税 (大阪大学 産業科学研究所 准教授)

研究成果の概要

本グループでは、arcRNA を足場として形成される RNP 構造体の正確な作動のために必要な構造構築機構を明らかにし、さらにその作動機構を低分子化合物で人為的に操作する技術を開発することを目指している。本年度は、廣瀬グループでは、核内ストレス体(nSB)の 3 つのサブクラス選択に関わる HSATIII arcRNA 上の配列・構造要素を同定し、サブクラス特異的解析が可能になった。nSB の作動機構の「るつぼ機能」については、るつぼ因子のリン酸化状態が nSB への局在を制御することを見出していたが、今回 nSB 局在を阻害するるつぼ因子の脱リン酸化酵素を同定した。さらに温度を感知してこの酵素活性を阻害する超天然変性タンパク質を同定し、それが乖離することによって酵素が活性化し、るつぼ因子の局在が制御されることが明らかになった。また HSATIII arcRNA による nSB 形成を試験管内で再現する系で、RNA 単独のコア形成過程に必須な低分子化合物が、細胞内での nSB 形成にも必要であることを明らかにした。足達グループでは、高感度質量分析を駆使して、非膜構造体形成タンパク質の BioID 解析によるタンパク質相互作用ネットワーク情報を取得し、クラスタリング解析によって各構造体特有のタンパク質群を分類することに成功した。堂野グループで開発した光応答性を有する RNA 結合性低分子化合物は、疾患に関わるリピーター RNA を骨格とする RNP 構造体形成を光刺激によって調節することが可能である。今回、光照射による構造体形態変化の過程で、疾患関連タンパク質が構造体から乖離し、別の RNA 結合タンパク質と置き換わることが明らかになった。この発見によって、神経変性疾患関連の毒性 RNP 構造体から、低分子化合物の処理によって特異的な疾患関連タンパク質を乖離させるという新たな治療戦略の糸口になる可能性が浮上してきた。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Takakuwa H, Yoda T, Yamazaki T, **Hirose T**. Blocky proline/glutamine patterns in the SFPQ intrinsically disordered region dictate paraspeckle formation as a distinct membraneless organelle. *bioRxiv* DOI: 10.1101/2025.02.21.639608, 2025
- 2) Yamamoto T, Yamazaki T, Ninomiya K, Nakagawa S, **Hirose T**. Biophysical aspect of assembly and regulation of nuclear bodies scaffolded by architectural RNA. *J Mol Biol.* 437(9):169016, 2025
- 3) **Hirose T**, Fujiwara N, Ninomiya K, Yamamoto T, Nakagawa S, Yamazaki T. Architectural RNAs: blueprints for functional membraneless organelle assembly *Trends in Genetics* DOI: 10.1016/j.tig.2025.05.007, 2025