

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

2020 年度 年次報告書

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

§ 1. 研究成果の概要

廣瀬グループは、RNP 構造体のパラスペックルの形成機構について、その骨格分子である NEAT1 arcRNA の変異体を用いた解析から、NEAT1 両端部分に表面構造を形成する役割があることを見出した。さらにソフトマター物理理論を構築して、NEAT1 RNP をブロック共重合体として捉えたマイクロ相分離（ミセル化）によってパラスペックル構造が形成されることを示した。一方、RNP 構造体の作用機構としては、熱ストレス時に形成される核内ストレス体(nSB)の作用機構の解析を進め、nSB の骨格分子である HSATIII arcRNA が温度依存的に m6A 修飾され、それによって核内のスプライシング制御因子を nSB 内に繫留するスポンジ機能によって、温度依存的な RNA スプライシングを制御している新たな機構を見出した。また難溶性 RNA の解析によって新たなクラスの arcRNA 候補を複数同定することにも成功した。足達グループは、RNP 構造体のプロテオミクス解析のための基盤技術の高度化を目指し、Chirp-MS 解析技術の最適化、近接ラベリングによるタンパク質複合体情報取得技術の検証、網羅的解析による細胞評価技術の最適化の 3 項目についての予備検討を行い、それぞれについて技術のブラッシュアップや、手法の有用性を示すことに成功した。中谷グループでは、これまでに開発した GGAAU リピート RNA に高い親和性をもつ化合物ナフチリジンカルバメートダイマー (NCD) を鍵分子として、結合親和性、認識配列選択性が異なる NCD 誘導體群、および、光照射に応答して結合解離が制御される光応答性 NCD 誘導體の設計、合成を行った。また、合成した新規分子群を用いてリピート RNA との結合評価を実施し、分子骨格に依存して異なる結合特性を示すことを確認した。このような初年度の研究活動によって、今後の研究の基盤となる知見や技術が十分整備された。

§ 2. 研究実施体制

(1) 形成・作動原理探究グループ(大阪大学)

- ① 研究代表者: 廣瀬 哲郎 (大阪大学生命機能研究科 教授)
- ② 研究項目
 - ・arcRNA による構造体形成の機構解明
 - ・arcRNA による構造体形成の理論構築と検証
 - ・RNP 構造体の作動機構の解明
 - ・新規 arcRNA 探索と機能の一般化

(2) オミックス解析グループ(産業技術総合研究所)

- ① 主たる共同研究者: 足達 俊吾 (産業技術総合研究所 主任研究員)
- ② 研究項目
 - ・RNP 構造体のプロテオミクス解析

- RNP 構造体のインタラクトーム解析
- 人為的操作による構造体構成変化の検証

(3)ケミカル操作技術グループ(大阪大学)

- ① 主たる共同研究者:中谷 和彦 (大阪大学産業科学研究所 教授)
- ② 研究項目
 - 化合物による局所的・時期特異的な構造体機能制御系の確立
 - 化合物による構造体形成中間体の作出
 - 疾患関連リピート RNA に対する化合物取得

【代表的な原著論文情報】

- 1) “Paraspeckles are constructed as block copolymer micelles”, EMBO Journal e107270(印刷中), 2021
- 2) “Small molecule targeting r(UGGAA)_n disrupts RNA foci and alleviates disease phenotype in Drosophila model” Nature Communications Vol 12, No. 1, pp.236, 2021