

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

2021 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/大阪大学先導的学際研究機構  
教授/部門長

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

本グループでは、arcRNA を足場として形成される RNP 構造体の作動のために必要な構造構築機構を明らかにし、それを人為的に操作する技術の開発を目標としている。本年度、廣瀬グループでは、パラスペックルと核内ストレス体(nSB)の arcRNA の研究をさらに進めた。構造体の形成機構については、RNP 骨格によるミセル化理論に基づいたパラスペックル形成機構に関わる因子の同定を進め、ミセル構造形成機構の理解が進んだ。一方 nSB の作動機構について、温度変化に応じた RNA メチル化を介したスポンジ機能を明らかにし、るつぼ機能とスポンジ機能という2つの制御機能を nSB が同時に作動していることを明らかにした。これらの成果は、2 本の EMBO J 論文として発表し、RNP 構造体の多機能を担う内部構造の解明に向けた基盤が整った。足達グループは、RNP 構造体のプロテオミクス解析技術の高度化を目指し、近接ラベリングによるタンパク質複合体情報取得技術を至適化し、実際に複数の構造体の構成タンパク質の相互作用因子を網羅的に同定し、構造体毎に特徴的な因子群が同定できることを明らかにした。今後、RNP 構造体の動的变化や変異体の相違点を検出する有効な技術と期待される。中谷、堂野グループでは、これまでに開発した特定のリピート RNA に高い親和性をもつ化合物を鍵分子として、結合親和性や認識配列選択性が異なる誘導體群を複数取得することに成功し、今後グループ内で細胞内の RNP 構造体に与える効果を検証していく予定である。また光照射に応答して結合解離が制御される光応答性誘導體について有望な化合物の取得にも成功した。以上のように、RNP 構造体の形成・作動機構の解明、構成因子解析、人為的操作技術開発といった全般にわたって予想以上に進展しており、今後グループ内での連携によって RNP 構造体研究のさらなる展開を可能にする基盤が整備できた。

## § 2. 研究実施体制

### (1) 形成・作動原理探究(廣瀬)グループ

① 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)

#### 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
- 構造解析に向けた構造体調製法の開発
- RNP 構造体の作動機構の解明
- RNP 構造体の物性と作動機構の関連付け
- 人為的操作による構造体変化の検証
- 新規 arcRNA 探索と機能の一般化

### (2) オミックス解析(足達)グループ

① 主たる共同研究者: 足達 俊吾 (産業技術総合研究所・細胞分子工学研究部門・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(中谷、堂野)グループ

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) Yamazaki T, Yamamoto T, Yoshino H, Souquere S, Nakagawa S, Pierron G, Hirose T. Paraspeckles are constructed as block copolymer micelles. *EMBO J.*, Vol 40, No. 12, pp. e107270, 2021

2) Ninomiya K, Iwakiri J, Aly MK, Sakaguchi Y, Adachi S, Natsume T, Terai G, Asai K, Suzuki T, Hirose T. m<sup>6</sup>A modification of HSATIII lncRNAs regulates temperature-dependent splicing. *EMBO J.* vol. 40, No. 15, pp. e107976, 2021.

3) Simeth, N. A.; Kobayashi, S.; Kobauri, P.; Crespi, S.; Szymanski, W.; Nakatani, K.; Dohno, C.; Feringa, B. L., Rational design of a photoswitchable DNA glue enabling high regulatory function and supramolecular chirality transfer. *Chem Sci* vol. 12 , No.26, 9207–9220, 2021.