

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

2022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

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)

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非膜 RNP 構造体の作動に必要な構造構築機構を明らかにし、またそれを人為的に操作する技術開発を目標としている。本年度、廣瀬グループでは、核内ストレス体 (nSB) が作動する「るつぼ機能」を温度によって上流から制御する因子と nSB 上の受容因子候補を同定し、「るつぼ」の作動機構の理解が進んだ。一方、nSB 形成に必要なリピート RNA 配列要素を抽出して人工的に形成させる系を用いて、その配列要素に相互作用する因子が nSB サブクラス選別を担う可能性を見出した。さらに RNP 構造体内部に見られる層構造の形成機構とその意義についての重要な知見を得た。新規 arcRNA 探索のための難溶性 RNA-seq 法を駆使してストレス誘導時に 3'末端伸長した 500 種以上の前駆体 mRNA が核内に留まって RNP 構造体を形成していることを発見し RNA 誌に論文発表した。また非膜構造体に関してまとめた総説を Nat Rev Mol Cell Biol 誌に発表した。足達グループでは、90 種の非膜構造体局在タンパク質について、近接標識 (Bio-ID) と質量分析による近接タンパク質同定定量を行い、核内の非膜構造体の体系的解析を進めた。得られたデータについて、階層的クラスタリングによる理解を試みた結果、核小体、パラスペックル、nSB といった非膜構造体に相当するクラスターを検出できることを明らかになった。中谷、堂野グループでは、RNP 構造体の人為的操作を実現する分子創成を目指し、リピート RNA 結合分子に光応答性アゾベンゼンを組み込んだ光応答性 RNA 結合分子を設計・合成した。本分子が UGGAA リピート RNA に対して光照射に依存した結合特性を示し、近紫外光照射により親和性が向上すること、ヒト培養細胞内において UGGAA リピート RNA を含む構造体形成を促進することを見出した。

### 【代表的な原著論文情報】

- 1) Hirose T, Ninomiya K, Nakagawa S, Yamazaki T. A guide to membraneless organelles and their various roles in gene regulation. Nat Rev Mol Cell Biol. vol.24 no.4 pp.288-304, 2023.
- 2) Yamazaki T, Yamamoto T, Hirose T. Micellization: A new principle in the formation of biomolecular condensates. Front Mol Biosci. vol.9, 974772, 2022
- 3) Iwakiri J, Tanaka K, Chujo T, Takakuwa H, Yamazaki T, Terai G, Asai K, Hirose T. Remarkable improvement in detection of readthrough downstream-of-gene transcripts by semi-extractable RNA-sequencing. RNA. vol.29 no.2 pp.170-177, 2023