

細胞の動的・高次構造体
2020 年度採択研究代表者

2022 年度
年次報告書

小林 穂高

東京大学 定量生命科学研究所／科学技術振興機構
特任講師／さきがけ研究者

RISC の機能発現を 1 分子 mRNA レベルで「見る・操る」

研究成果の概要

microRNA は、わずか 22 塩基ほどの小さな ncRNA であるが、「標的となる mRNA の翻訳を抑制する」という重大な機能を持つ。microRNA は単独ではその機能を発揮できず、Argonaute タンパク質と結合し、2 MDa を超える動的高次構造体「RISC」として機能を発揮する。RISC は microRNA を介して標的 mRNA を認識し、Argonaute を介してその翻訳を抑制する。ヒトには 2000 種類を超える microRNA が存在し、タンパク質をコードする遺伝子のおよそ 70% が RISC の制御下にあるとされている。そのため、RISC がどのようにしてその機能を発現するのか、その仕組みを正しく理解することは、生命科学において極めて重要である。

その重要性ゆえに、RISC について数多くの先行研究が行われてきたが、その多くは生化学的な手法によるものである(例:細胞抽出液を用いたルシフェラーゼアッセイ)。こうした既存の手法から得られる主要な情報は、RISC が「機能したかどうか」であり、RISC が「いつ・どこで機能したのか」については踏み込めない。そのため、未だに RISC の時空間的な側面については驚くほど明らかでない。そこで、本研究では、RISC の機能発現を 1 分子 mRNA レベルで「見る・操る」ための新規技術を開発することで、RISC の時空間的な側面についての理解を飛躍的に深める。

第二年度にあたる 2022 年度は、RISC の機能発現を 1 分子 mRNA レベルで「見る」ための新規技術(初年度に開発:Kobayashi & Singer, 2022, Nature Commun.)を最大限に活用し、RISC の機能発現について詳細な時空間解析を実施した。また、時空間解析により得られた予想外のデータについて、その背景にあるメカニズムに迫るべく、RISC の機能発現を可視化するための新規レポーター mRNA を構築した。そこで、今後はこうした新規レポーター mRNA も併用することで、RISC の知られざる時空間的な側面について、さらに開拓を進めていく予定である。