

平成26年8月15日

国立大学法人 東京医科歯科大学 独立行政法人 理化学研究所
武蔵野大学 国立大学法人 京都大学

「2つのタンパク質が協働してRNAを認識する新しいしくみの解明」 — RNAに埋め込まれた暗号を解く手がかりに —

【ポイント】

- 2つのタンパク質がサンドイッチのように1つの塩基を挟むことでRNAの塩基配列を正確に認識するという新しいRNA認識のしくみを明らかにしました
- 1つの遺伝子から作られるタンパク質が細胞の種類に応じて変えられるというRNAに隠された「細胞暗号」の解読につながると期待されます

東京医科歯科大学難治疾患研究所の黒柳秀人准教授と、武蔵野大学薬学部の武藤裕教授（当時 理研生命分子システム基盤研究領域 チームリーダー、現 ライフサイエンス技術基盤研究センター 客員主管研究員）、桑迫香奈子講師（当時 理研生命分子システム基盤研究領域 リサーチアソシエイト、現 ライフサイエンス技術基盤研究センター 客員研究員）、理化学研究所生命分子システム基盤研究領域の高橋真梨リサーチアソシエイト（現 ライフサイエンス技術基盤研究センター）らの研究グループ、京都大学大学院医学研究科の萩原正敏教授などとの共同研究により、線虫のRNA結合タンパク質であるRBFoxファミリーとSUP-12が標的である線維芽細胞成長因子受容体遺伝子 *egl-15* のメッセンジャーRNA前駆体を協働的に認識して筋特異的に選択的プロセッシングを制御するための構造基盤が明らかになりました。この研究は文部科学省および日本学術振興会の科学研究費補助金、科学技術振興機構の戦略的創造研究推進事業ならびに文部科学省のタンパク3000プロジェクトの支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Nature Structural & Molecular Biology* に、2014年8月17日午後6時（イギリス夏時間）にオンライン版で発表されます。

【研究成果の概要】

タンパク質を作るための遺伝子では、DNAから転写されたRNAが加工（プロセッシング）を受けて成熟したメッセンジャーRNAとなり、

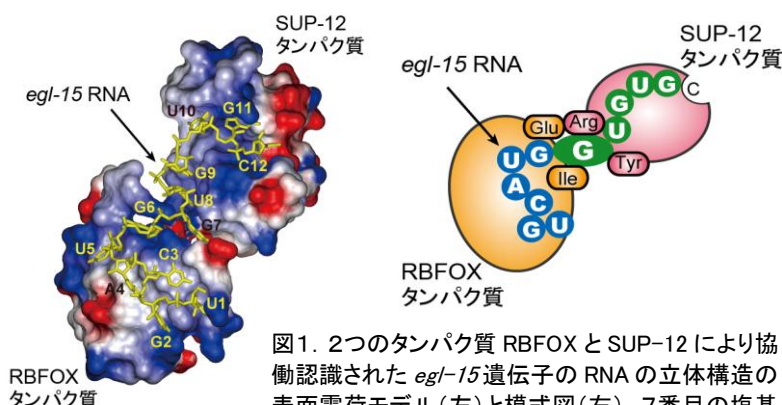


図1. 2つのタンパク質 RBFOX と SUP-12 により協働認識された *egl-15* 遺伝子の RNA の立体構造の表面電荷モデル(左)と模式図(右)。7番目の塩基 G が2つのタンパク質にサンドイッチされている。

タンパク質に翻訳されます。多細胞生物では、細胞の種類によってRNAの加工の仕方を変えることで、1つの遺伝子から多様なタンパク質を産生できます。しかし、RNAの加工を制御するさまざまなRNA結合タンパク質が認識するのは4～6塩基程度の短くてあいまいな配列がほとんどで、このようなRNA結合タンパク質でたくさんの種類のRNAの加工を正確に制御できるしくみはよく解っていませんでした。

本研究では、2種類のRNA結合タンパク質RBFOXとSUP-12が*egl-15*遺伝子のRNAを協働して正確に認識するしくみを核磁気共鳴(NMR)法による立体構造の解析により明らかにしました(図1)。これら2つのタンパク質は、7番目の塩基グアニン(G)をサンドイッチのように間に挟み込むことで互いの位置がしっかりと固定され、全体としてUGCAUGGUGUGという配列を正確に認識していることが明らかとなりました(図1)。このサンドイッチ認識のためには7番目の塩基がGであり、かつUGCAUG配列とGUGUG配列が隣り合っていないことが、当研究グループが開発した蛍光レポーターの解析などにより確かめられました(図2)。

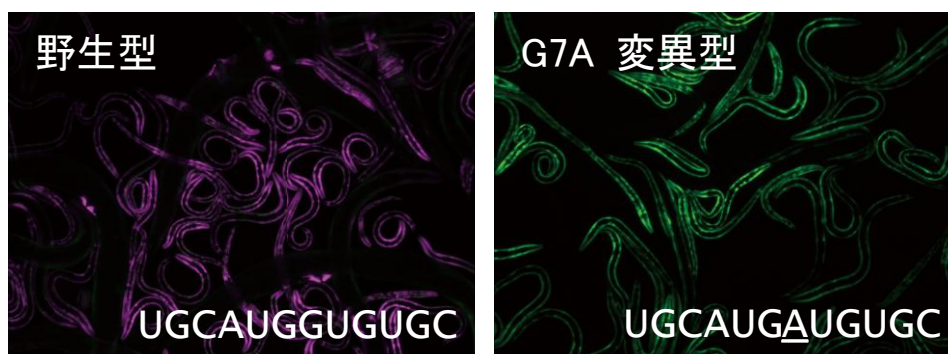


図2. *egl-15* 蛍光レポーター線虫
赤色蛍光タンパク質(RFP)＝筋肉型加工
緑色蛍光タンパク質(GFP)＝非筋肉型加工 を示す
egl-15 遺伝子の RNA は筋肉で筋肉型の加工を受ける(左)が、7番目の塩基をアデニン(A)に換えると非筋肉型の加工を受ける(右)。図では赤色はマゼンタ(紫色)で表示してある。

【研究成果の意義】

本研究は、2つのRNA結合タンパク質が協働することで、個々のタンパク質が単独で認識する様式の場合よりも長い配列をより正確に認識するしくみがあることを初めて明らかにしました。そして、UGCAUGGUGUGという協働認識配列を手がかりに、RBFOXとSUP-12によって制御される新たな遺伝子の発見に至りました。

たくさんの遺伝子のRNAの加工が組織や細胞の種類に応じて巧妙に制御されるしくみは未だに完全には解明されておらず、RNA加工の「細胞暗号」と呼ばれています。これまでは、RNA結合タンパク質は個別に研究されてきました。しかし、本研究成果は、RNA結合タンパク質のさまざまな組み合わせによりRNAが協働的に認識されるしくみを解明していくことが「細胞暗号」の完全な解読のためには必須であることを示しています。本研究で行われたように、遺伝学的解析と構造学的解析さらに生物情報学的解析を組み合わせることで、生体におけるRNA加工の「細胞暗号」の体系的な解読につながっていくことが期待されます。