

遺伝子の発現調節を担うアルゴノートタンパク質の品質管理機構を解明 細胞内の「イルカ」が悪いアルゴノートを食べる

発表者：

小林 穂高（東京大学定量生命科学研究所 RNA 機能研究分野 助教：研究当時）
泊 幸秀（東京大学定量生命科学研究所 RNA 機能研究分野 教授）

雑誌名：「Molecular Cell」

日本時間 11 月 30 日（金）午前 1 時（米国東部時間 29 日（木）午前 11 時）

DOI 番号：10.1016/j.molcel.2018.10.033

発表のポイント：

- ◆マイクロ RNA と結合していない「空の」アルゴノートを分解へと導くタンパク質を発見し、このタンパク質を「イルカ」と名付けました。
- ◆細胞内からイルカが無くなると、品質の悪いアルゴノートが蓄積し、RNA サイレンシングの効率が低下することを見出しました。
- ◆遺伝子の発現調節を担うアルゴノートの品質管理機構を解明した画期的な研究成果であると考えられます。

発表概要：

アルゴノート(注 1)と呼ばれるタンパク質は、マイクロ RNA(注 2)と呼ばれる小さな RNA と結合することで、きわめて多様な遺伝子の発現を抑制することが知られています。この現象は RNA サイレンシング(注 3)と呼ばれており、発生や神経機能からガンをはじめとする疾患まで、さまざまな生命現象に関わっています。不思議なことに、アルゴノートはマイクロ RNA と結合した状態では安定である一方、マイクロ RNA と結合していない「空の」状態では細胞内からすぐに分解されてしまうことが知られていました。しかしながら、一体どのような仕組みで空のアルゴノートだけを選択的に分解しているのか、そしてこの現象にどういった意義があるのかについては、これまで明らかになっていませんでした。

今回、東京大学定量生命科学研究所の小林穂高助教(研究当時)、泊幸秀教授らの研究チームは、空のアルゴノートの選択的な分解を引き起こすタンパク質を発見し、このタンパク質を「イルカ」(英語表記は *Iruka*)と名付けました。細胞内からイルカを無くすと、マイクロ RNA と結合できない品質の悪いアルゴノートが蓄積し、RNA サイレンシングの効率が低下することを見出しました。本研究成果は、遺伝子の発現調節を担うアルゴノートの品質管理機構を解き明かした画期的な研究成果であるとともに、RNA サイレンシングの異常と関連する病態の理解にも貢献することが期待されます。

発表内容：

アルゴノートはマイクロ RNA と結合することで、タンパク質と RNA から成る複合体を形成します。この複合体は、マイクロ RNA の塩基配列と相補的な配列を持ったメッセンジャー RNA(注 4)を認識し、その遺伝子発現を抑制します。私たちヒトの細胞内には 2000 種類以上のマイクロ RNA が存在しており、全遺伝子の半数以上が RNA サイレンシングによる発現調節

を受けているのではないとも言われています。そのため、アルゴノートとマイクロ RNA が正常に機能するための仕組みを明らかにすることは、生命現象の根幹である遺伝子の発現調節機構を理解する上で重要です。

このアルゴノートにまつわる不思議な現象として、マイクロ RNA と結合した状態のアルゴノートは安定である一方、マイクロ RNA と結合していない空の状態のアルゴノートはすぐに分解されてしまうことが以前から知られていました。この現象は、ヒトだけでなくマウス・ショウジョウバエ・シロイヌナズナといった多様な生物種で観察されることから、何らかの重要な役割を果たすものと考えられてきました。しかしながら、一体どのような仕組みで空のアルゴノートだけを選択的に分解しているのか、そしてこの現象にどういった意義があるのかについては、これまで明らかになっていませんでした。

今回、東京大学定量生命科学研究所の小林穂高助教(研究当時)、泊幸秀教授らの研究チームは、液体クロマトグラフィー質量分析法(注 5)を用いて、マイクロ RNA と結合したアルゴノート、あるいは空のアルゴノートに結合するタンパク質を網羅的に探索しました。その結果、タンパク質の分解を引き起こす E3 ユビキチンリガーゼ(注 6)と呼ばれるタンパク質の一つが、空のアルゴノートと選択的に結合すること、そしてこのタンパク質が空のアルゴノートの分解を誘導することを見出しました。「アルゴノート」という名前はアルゴノータ(注 7)という属の貝ダコに由来します。アルゴノータはイルカによって捕食されることが報告されていることから、これに因んでこの E3 ユビキチンリガーゼを「イルカ」(Iruka)と名付けました。

興味深いことに、細胞内からイルカを無くすと、マイクロ RNA と結合する能力が低下したような「品質の悪い」アルゴノートが蓄積することが明らかになりました。細胞内では、例えばタンパク質を合成する時のエラーなどによって、一定の確率で品質の悪いアルゴノートが生じるものと考えられます。そして、これらのアルゴノートはマイクロ RNA と結合する能力などが十分でないために空の状態を保持しやすいと予想されます。したがって、イルカは空のアルゴノートを選択的に分解に導くことで、細胞内において一定の確率で生じてしまう品質の悪いアルゴノートを排除し、細胞内のアルゴノートの品質管理に貢献するものと考えられました。実際にイルカを細胞内から無くすと、RNA サイレンシングの効率が低下することが確認されました。本研究成果は、きわめて多様な遺伝子の発現調節を担うアルゴノートの品質管理機構を解明したという点で画期的だと言えます。

RNA サイレンシングは発生・免疫・神経機能といった多様な生命現象だけでなく、ガンをはじめとするさまざまな疾患との関連が報告されています。また、RNA サイレンシングの原理を利用して特定の遺伝子の発現を抑制する技術は、次世代型の疾患治療法としても注目を集めています。本研究成果は、RNA サイレンシングを正常に引き起こすための細胞内の仕組みを新たに解明したという点において、将来的に RNA サイレンシングの異常と関連する病態の理解、および RNA サイレンシングを利用した新規治療法の開発などにも貢献することが期待されます。

発表雑誌：

雑誌名：Molecular Cell

論文タイトル : Iruka eliminates dysfunctional Argonaute by selective ubiquitination of its empty state

著者 : Hotaka Kobayashi†, Keisuke Shoji, Kaori Kiyokawa, Lumi Negishi and Yukihide Tomari† (†責任著者)

DOI 番号 : 10.1016/j.molcel.2018.10.033

問い合わせ先 :

東京大学 定量生命科学研究所 RNA 機能研究分野
教授 泊 幸秀 (とまり ゆきひで)

用語解説 :

注 1 「アルゴノート」

英語表記は Argonaute。アルゴノートは細菌から植物、ヒトに至るまで幅広い生物が持っており、マイクロ RNA といった小さな RNA と共に複合体を形成することで、RNA サイレンシングを実行します。Argonaute を無くした植物では、アルゴノート属の貝ダコの触腕のように葉がカールすることから、この名前が付けられました。

注 2 「マイクロ RNA」

RNA は Ribonucleic acid の略であり、日本語ではリボ核酸とも表記されます。最も一般的な RNA であるメッセンジャー RNA は、タンパク質を作るための設計図として働きますが、マイクロ RNA はタンパク質の設計図としては働かず、RNA サイレンシングを誘導することによって、逆にタンパク質が作られない様にする役割を果たしています。

注 3 「RNA サイレンシング」

マイクロ RNA といった小さな RNA によって、その塩基配列と相補的な配列をもった遺伝子の発現が抑制されるという現象のことを指します。

注 4 「メッセンジャー RNA」

DNA がもつ遺伝情報が RNA 合成酵素によって写し取られたものであり、タンパク質を作るための設計図として働きます。メッセンジャー RNA の塩基配列をもとに、リボソームと呼ばれるタンパク質複合体によってアミノ酸が一つ一つ繋げられていき、タンパク質が作られます。

注 5 「液体クロマトグラフィー質量分析法」

英語表記は liquid chromatography tandem mass spectrometry。略称は LC-MS/MS。実体が明らかでないタンパク質がどういったタンパク質であるのか明らかにしたい時などに使用されます。タンパク質を細断化したのちに、そのタンパク質の断片の質量を正確に測定し、その質量をデータベースと照合することで、そのタンパク質の実体を明らかにします。本研究ではアルゴノートに結合するタンパク質を精製した後に、LC-MS/MS により解析することで、どういったタンパク質がアルゴノートに結合するのか明らかにしました。現在の生命科学にとって、質量分析法は欠かすことのできない技術の一つになっており、その発展に大きく貢献したジョン・フェン博士と田中耕一博士には 2002 年にノーベル化学賞が授与されました。

注 6 「E3 ユビキチンリガーゼ」

英語表記は E3 ubiquitin ligase。標的となるタンパク質にユビキチンと呼ばれる小さなタンパク質を付加する機能を持ちます。ユビキチンが付加されたタンパク質は一般的に分解へと導かれます。

注 7 「アルゴノータ」

英語表記は Argonauta。貝ダコと呼ばれる貝殻を持つタコの属名。ヤドカリとは異なり、貝殻は Argonauta 属のタコ自身が作りだします。その生態はあまり分かっていませんが、2006 年にイルカによって捕食されることが報告されました。

添付資料：

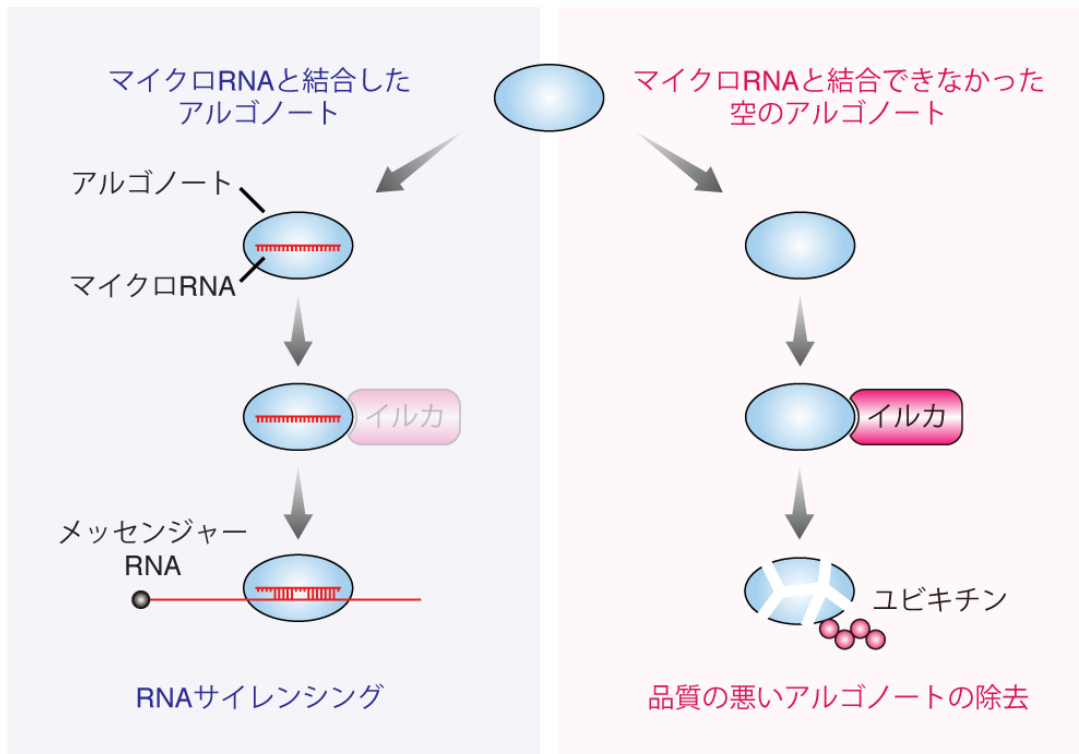


図1：イルカによる空のアルゴノートの分解

マイクロRNAと正常に結合できたアルゴノートはRNAサイレンシングを引き起こします。一方で、マイクロRNAと結合できなかった「品質の悪い」アルゴノートについては、イルカによって分解へと導かれます。

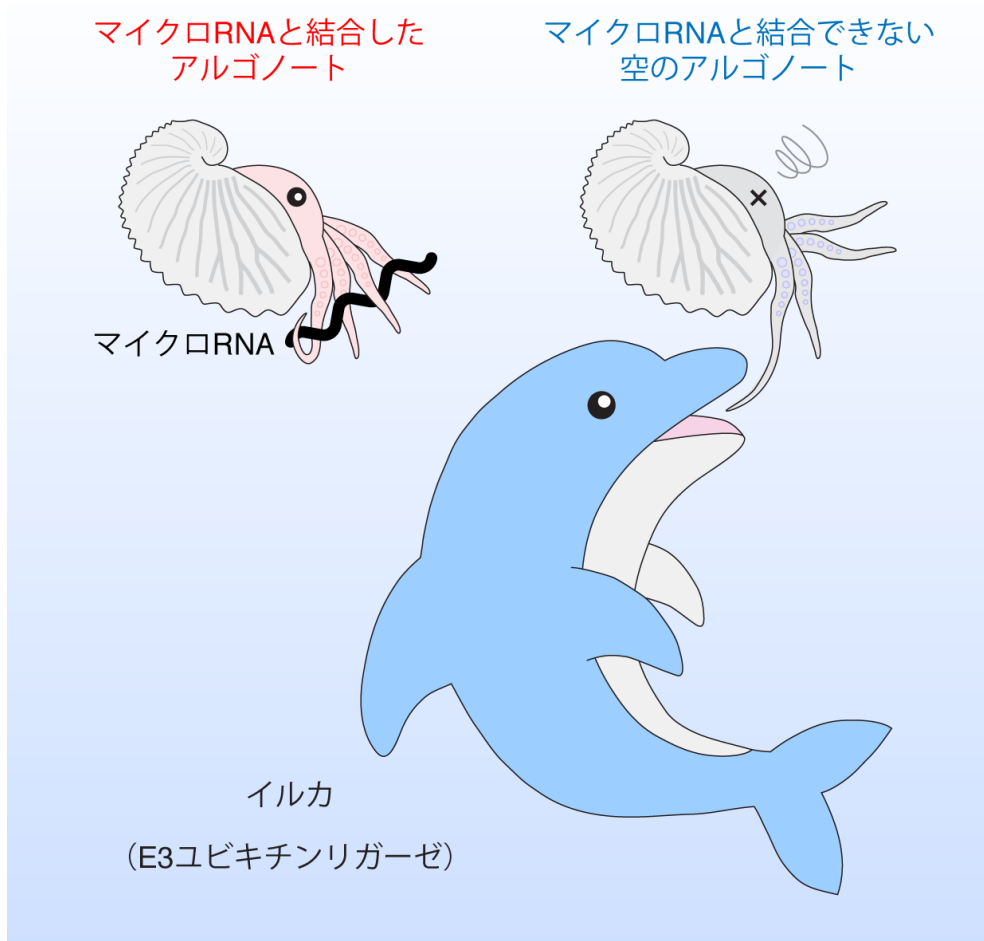


図2：イルカによるアルゴノートの品質管理の仕組み

イルカは細胞内から品質の悪いアルゴノートを取り除くことで、アルゴノート全体の品質を保つ役割を果たします。この仕組みが破綻すると、細胞内に質の悪いアルゴノートが蓄積し、正常なRNAサイレンシングを起こせなくなります。