

植物の小さな RNA が巨大なタンパク質合成装置の動きを止める ～そのしくみと意外な役割を解明～

1. 発表者：

岩川 弘宙（東京大学定量生命科学研究所 RNA 機能研究分野 講師/JST さきがけ研究者）

Andy Y.W. Lam（東京大学大学院新領域創成科学研究科 博士課程 1 年）

峯 彰（研究当時：立命館大学 生命科学部 生物工学科 助教/JST さきがけ研究者/
現：京都大学大学院農学研究科 准教授）

藤田 智也（研究当時：理化学研究所 開拓研究本部 岩崎 RNA システム生化学研究室 研修
生/東京工業大学 生命理工学院 生命理工学系 博士課程 3 年）

清川 香織（東京大学定量生命科学研究所 RNA 機能研究分野 学術専門職員）

吉川 学（農業・食品産業技術総合研究機構 生物機能利用研究部門 上級研究員）

竹田 篤史（立命館大学 生命科学部 生物工学科 教授）

岩崎 信太郎（理化学研究所 開拓研究本部 岩崎 RNA システム生化学研究室 主任研究員/
東京大学大学院新領域創成科学研究科 客員准教授）

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）

2. 発表のポイント：

- ◆microRNA が、タンパク質合成装置であるリボソームの進行を止める「しくみ」とその意外な「役割」を解明しました。
- ◆microRNA によって引き起こされたりボソーム停止が、植物の発生やストレス応答に必要な小分子 RNA の生産を促進することを明らかにしました。
- ◆将来、有用な作物を創出する際の基盤となることが期待されます。

3. 発表概要：

microRNA は標的メッセンジャーRNA (mRNA) と結合し、標的の遺伝子発現を抑制することで、植物の発生やストレス応答を制御します。これまでの研究で、植物の microRNA は、タンパク質合成装置であるリボソームの進行を止めることが示されていましたが、microRNA を介したリボソーム停滞の「しくみ」や、タンパク質合成抑制以外の「役割」は不明なままでした。

東京大学定量生命科学研究所の岩川 弘宙 講師、泊 幸秀 教授らの研究グループは、立命館大学の竹田 篤史 教授、理化学研究所の岩崎 信太郎 主任研究員らとの共同研究で、SGS3 と呼ばれる二本鎖 RNA 結合タンパク質が microRNA に依存するリボソーム停滞の決定因子であることを見出しました。さらに、リボソーム停滞が植物の発生やストレス応答に重要な二次的小分子 RNA の生成を促進することも明らかにしました。本研究は、小分子 RNA を介した遺伝子発現制御機構に新しい知見をもたらすだけでなく、タンパク合成を越えたりボソームの新機能を明らかにした大きな発見と言えます。また、これらの知見は、将来、有用な作物を創出する際の基盤となることが期待されます。

本研究の成果は、科学技術振興機構戦略的創造研究 さきがけ「大規模ゲノム改変を可能にする RNA サイレンシング回避技術の確立」（研究代表者：岩川弘宙）などの支援によって得られたものです。

4. 発表内容：

アミノ酸が連なったタンパク質は生物の最も重要な構成因子の一つです。タンパク質がどのようなアミノ酸からできているかという設計図は遺伝子として DNA に書き込まれています。この設計図の情報は、一度メッセンジャーRNA (mRNA) に写し取られます。そして、リボソームというタンパク質合成装置が mRNA 上を一方方向に進むことにより、そこに書かれた情報をアミノ酸配列に「翻訳」し、タンパク質が生み出されます。

microRNA は、タンパク質をコードしていない約 20 塩基程度の小分子 RNA です。microRNA は多くの真核生物のゲノムにコードされており、内在の遺伝子の発現制御に重要な役割を担っています。植物の microRNA は、花や、茎、根などを作る過程や、水分量、ミネラル量の変化への応答など、さまざまな生命現象に深く関わっています。

microRNA は単独ではたらくわけではなく、Argonaute (アルゴノート) 略して AGO と呼ばれる酵素と RNA-induced silencing complex (RISC) と呼ばれる複合体を形成してはじめて機能を発揮します。microRNA を取り込んだ RISC は相補的な mRNA を切断することで標的遺伝子の発現制御を行います。それに加えて近年、microRNA が標的 mRNA のタンパク質コード領域と結合することにより、リボソームの進行を停止する必要があることが明らかになってきました。しかしながら、リボソームを止めるために何らかの補助因子が必要なのか、タンパク質合成を抑制する以外に microRNA がリボソームを止める生理的な意義は何かあるのかなどさまざまな問題が未解決のまま残されていました。

今回、研究グループは小さな RNA が巨大なタンパク質合成装置の動きを止める「しくみ」とその意外な「役割」を解明しました。まず、リボソームプロファイリング (注1) と呼ばれる手法を用いることにより、シロイヌナズナの実生で発現している全ての mRNA に関して、リボソームの結合位置と結合量を解析しました。すると、いくつかの microRNA の標的 mRNA 上で、リボソームが停滞していることを発見しました。興味深いことに、それらの標的 mRNA は全て Trans-acting small interfering RNA (tasiRNA) と呼ばれる二次的小分子 RNA (注2) の前駆体 RNA でした。tasiRNA は植物の発生やストレス応答に重要な役割を持つことが知られています。これまでの研究で、tasiRNA を作り出すためには、RISC が標的 mRNA に結合することの他に、いくつかのタンパク質を呼び込む必要があることがわかっていました。そこで、それらの因子がリボソームの停滞にも関わっているのではないかと予想し、変異体植物を用いてもう一度リボソームプロファイリング解析を行いました。その結果、SUPPRESSOR OF GENE SILENCING 3 (SGS3) と呼ばれる因子の変異体植物で、リボソームの停滞が解除されることを発見しました。次に、SGS3 がどのようにしてリボソーム停滞に関与しているかを調べるために、生化学的解析を行いました。その結果、SGS3 は RISC と直接結合することにより、リボソームの進行を阻害することを明らかにしました。

microRNA によるリボソームの停滞が、tasiRNA を生み出す前駆体 RNA の上でのみ観察されることから、研究グループはリボソームの停滞が tasiRNA などの二次的小分子 RNA 合成に何らかの影響を与えているのではないかと予想しました。そこで、リボソームが停滞しない細工を施した変異型 tasiRNA 前駆体を植物体に接種し、tasiRNA 生成量を野生型前駆体と比べることにしました。すると、リボソームが停滞しない場合、tasiRNA の生成量が大幅に減少することを発見しました。この結果は、microRNA によるリボソーム停滞がタンパク質

の合成阻害だけでなく、二次的小分子 RNA の生成を促進するという予想外の役割を持っていることを示唆しています。

本研究は、小分子 RNA を介した遺伝子発現制御機構に新しい知見をもたらすだけでなく、タンパク合成を越えたリボソームの新機能を明らかにした大きな発見と言えます。また、これらの知見は、将来有用な作物を創出する際の基盤となることが期待できます。

5. 発表雑誌：

雑誌名： *Cell Reports* (オンライン版：米国東部夏時間 6 月 29 日)

論文タイトル： Ribosome stalling caused by the Argonaute-microRNA-SGS3 complex regulates the production of secondary siRNAs in plants

著者： Hiro-oki Iwakawa*, Andy Y.W. Lam, Akira Mine, Tomoya Fujita, Kaori Kiyokawa, Manabu Yoshikawa, Atsushi Takeda, Shintaro Iwasaki, Yukihide Tomari.

(*責任著者)

DOI 番号： 10.1016/j.celrep.2021.109300

アブストラクト URL： [https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(21\)00676-8](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(21)00676-8)

6. 問い合わせ先：

<本研究に関するお問い合わせ>

東京大学定量生命科学研究所

講師 岩川 弘宙 (いわかわ ひろおき)

TEL： 03-5841-7894 FAX： 03-5841-8485

E-mail： iwakawa@iqb.u-tokyo.ac.jp

<報道に関するお問い合わせ>

東京大学定量生命科学研究所 総務チーム

〒113-0032 東京都文京区弥生 1-1-1

Tel： 03-5841-7813

E-mail： soumu@iqb.u-tokyo.ac.jp

理化学研究所 広報室 報道担当

E-mail： ex-press@riken.jp

立命館大学 広報課

E-mail： r-koho@st.ritsumeit.ac.jp

7. 用語解説：

注1 リボソームプロファイリング:

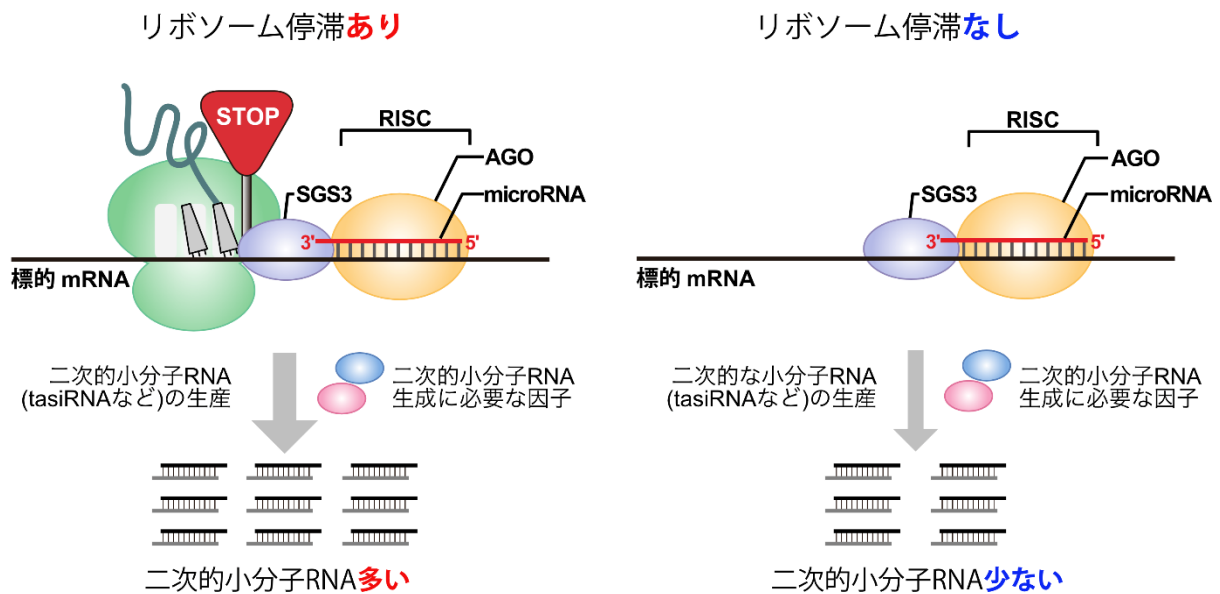
細胞を破碎後、RNA 分解酵素による処理を行い、リボソームによって保護された mRNA 断片

(リボソームフットプリント) を次世代シーケンサーで読み取ることで、翻訳中のリボソームの位置を特定する手法。多くのリボソームフットプリントが検出される位置にはリボソームが停滞していることが示唆される。

注2 二次的小分子 RNA:

特殊な小分子 RNA が結合/切断した標的 RNA（前駆体 RNA）から生み出される小分子 RNA の総称。二次的小分子 RNA は、まず特殊な小分子 RNA が RNA 依存性 RNA ポリメラーゼと呼ばれる因子を標的 RNA（前駆体 RNA）に呼び込み、長い二本鎖 RNA に変換した後、ダイサー様タンパク質がその長い二本鎖 RNA を 21 塩基程度の長さに切り出すことで生み出される。二次的小分子 RNA はその後新たに RISC を形成し、前駆体 RNA を切断するか、前駆体 RNA 以外の標的 mRNA を切断する。Trans-acting siRNA (tasiRNA) は後者の役割をもつ二次的小分子 RNA で、植物の発生やストレス応答に重要な役割を持つことが知られている。

8. 添付資料：



図：タンパク質合成途中のリボソームは、SGS3 と呼ばれる植物タンパク質と、microRNA、そして AGO タンパク質から形成される複合体によって進路を妨害され、停止する。リボソームが停滞した標的 mRNA からは、リボソームが停滞していない標的 mRNA よりも効率よく二次的小分子 RNA (tasiRNA など) が作り出される。