

---

---

## 【演題 1】

### 非コード RNA による細胞内構造と遺伝子発現の制御メカニズム

大阪大学大学院生命機能研究科 細胞ネットワーク講座 RNA 生体機能研究室

教授 廣瀬 哲郎 (ひろせ てつろう)

---

---

住所：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-3

#### 学歴・職歴：

1995 年 名古屋大学大学院理学研究科にて博士取得  
1995～1999 年 名古屋大学遺伝子実験施設 助手  
1999～2003 年 Yale University School of Medicine/HHMI にてポストドクトラルフェ  
ロー  
2004～2007 年 JST さきがけ研究員  
2004 年 東京医科歯科大学大学院疾患生命科学部 特任准教授  
2005～2013 年 産業技術総合研究所 BIRC 研究チーム長  
2013 年 産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門 研究グループ長  
2013～2020 年 北海道大学遺伝子病制御研究所 教授  
2020 年～現在 大阪大学大学院生命機能研究科 教授

#### 学 位：

理学博士 (名古屋大学 1995 年)

#### 所 属 学 会：

The RNA Society、  
日本 RNA 学会、  
日本分子生物学会、  
日本細胞生物学会

#### 専 門 分 野：

分子生物学、  
細胞生物学

#### 受 賞 歴：

2006 年 病態代謝研究会最優秀理事長賞  
2016 年、2017 年 北海道大学総長研究奨励賞

## 非コード RNA による細胞内構造と遺伝子発現の制御メカニズム

ヒトゲノムの 98%は、タンパク質情報を含まない非コード領域で占められる。今世紀初めにこれらの領域から数万種類もの長鎖ノンコーディング RNA (lncRNA) が産生されていることが発見され、これらが複雑な生命現象の制御役として働いている可能性が浮上してきた。その後、lncRNA の多彩な働きが徐々に明らかにされ、今日までに新たな制御因子群として認知されるに至っているが、未だその作用機構に関する知見はほとんど得られていない。我々は、こうした中から、細胞内構造体の骨格として働く lncRNA を発見し、architectural RNA (arcRNA) と命名した。真核細胞には、膜を持たない様々な非膜性構造体が存在し、巨大複合体形成や遺伝子発現制御の場として働くことが知られている。近年、非膜性構造体は相分離した液滴の性状を持つことが示され、その相分離空間が、「生化学反応のつぼ」「制御因子の係留場」「核内構造ハブ」となっていることが提唱されている (下図)。我々が発見した arcRNA は、天然変性領域を持つ複数のタンパク質を集約して RNA 周辺で相分離を誘発して、特定の形状を持つ非膜性構造体を形成し、上記のような制御機能を作動する能力がある。特に興味深いのは、こうした非膜性構造体の形成から作動に至る全ての過程が arcRNA を中心にコントロールされていることである。我々は、温度ストレス誘導性の arcRNA が形成する非膜性構造体では、温度変化を感知してプロテインキナーゼや RNA メチラーゼといった酵素が相分離空間内に取り込まれ、そこに存在しているタンパク質や RNA を効率よく修飾することによって、特定の mRNA 群の温度依存的スプライシングを制御していることが明らかになった。この arcRNA は、脊髄小脳変性症を引き起こすリピート RNA と同様の配列を有しており難治性疾患研究のモデル系となりうる。現にこのリピート RNA に直接結合する低分子化合物を用いた共同研究によって、化合物によって非膜性構造体の機能を制御できる可能性が示された。本講演では、arcRNA が先導する相分離誘導を介した細胞内構造体に関する最新知見を紹介し、それを標的とした創薬研究への展開の可能性についても言及したい。

