

## ノンコーディング RNA の新暗号を解読

～ゲノム機能に必要な新しい配列ルールの理解に貢献～

### ポイント

- ・がん関連ノンコーディング RNA<sup>\*1</sup>である NEAT1 が核内構造体<sup>\*2</sup>パラスペックルを作り上げるために必要な RNA 領域の同定に成功。
- ・NEAT1 の複数の RNA 領域がそれぞれ固有の機能を発揮することで構造体が作られることを解明。
- ・ncRNA の生体機能と疾患での役割の理解に大きく寄与することが期待される。

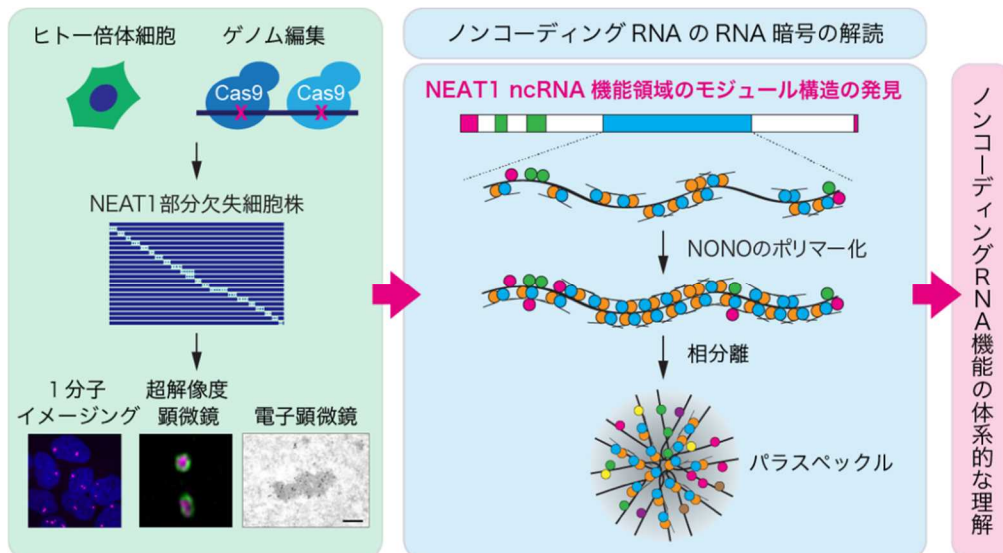
### 概要

北海道大学遺伝子病制御研究所の廣瀬哲郎教授，山崎智弘助教らの国際共同研究グループは，ノンコーディング RNA (ncRNA) の一つである NEAT1 に潜む RNA 暗号の解明に成功しました。

21 世紀に入りヒトゲノムから機能未知の ncRNA が大量に産生されていることが明らかとなり，大きな注目を集めています。これまで同研究グループは，核内構造体の骨格として働く ncRNA を「アーキテクチャル RNA (arcRNA)」と命名し，特に核内構造体の一つであるパラスペックルの arcRNA である NEAT1 について集中的に研究してきました。しかし，arcRNA 機能に必要な RNA 配列は謎に包まれたままでした。このような ncRNA 機能を支えている RNA 配列のルール (RNA 暗号) の理解はほとんど進んでおらず，このことが ncRNA 機能の体系的な理解が進まない要因でした。

そこで同研究グループは，CRISPR/Cas9 によるゲノム編集技術<sup>\*3</sup>を用いて，NEAT1 の RNA 領域を様々に欠失させた多数の細胞株を樹立し，その役割を解析しました。その結果，NEAT1 は複数の機能を司る RNA 領域が並列したモジュール構造からなることを発見しました。特に，NEAT1 の中央の領域には，ポリマーを形成する性質を持つ NONO タンパク質が結合し，それによって巨大なパラスペックルという相分離<sup>\*4</sup>した構造体を作られることを明らかにしました。

今後，このような RNA 暗号をさらに詳しく解読することで，ncRNA の体系的な機能理解や応用技術の開発につながることを期待されます。なお，本研究成果は，米国東部時間 2018 年 6 月 21 日 (木) 公開の Molecular Cell 誌に掲載されました。



## 【背景】

21世紀に入り、ヒトゲノムの75%もの領域からノンコーディングRNA(ncRNA)と呼ばれる、タンパク質のコード情報をもたない機能未知のRNAが合成されていることがわかり、その機能が注目を集めています。しかし依然としてその役割がわからないものがほとんどで、その機能やメカニズムの解明が大きな課題となっていました。特にncRNAが働きを規定している配列ルールについてほとんど理解されていないことが、ncRNA研究が体系的に進まない要因となっていました。

廣瀬教授らの研究グループは、このようなncRNAの一種であるNEAT1が、核内構造体パラスペックルの構造骨格として働くことを明らかにしていました。またこれまでの研究から、NEAT1はがんやウイルス感染など種々の疾患において重要な役割を果たすことが明らかになっていました。

しかし、このように重要な機能を持つNEAT1のどのRNA領域が、パラスペックル構造の骨格として機能するために重要であるかは全く手付かずの状況でした。

## 【研究手法】

CRISPR/Cas9によるゲノム編集技術とヒト一倍体細胞株を組み合わせることで、効率的に遺伝子の一部を欠失させる手法を確立し、NEAT1の機能的に重要なRNA領域の同定を進めました。この手法により樹立した細胞株を、1分子イメージング、超解像度顕微鏡や電子顕微鏡などにより解析し、さらにin vitro(試験管内)での生化学的解析を組み合わせることで、NEAT1のRNA領域の働きを明らかにすることを試みました。

## 【研究成果】

23,000塩基にもなる非常に長いNEAT1の中から、これまで全く明らかとなっていなかったNEAT1の機能を果たす上で重要な複数のRNA領域を明らかにしました。NEAT1 ncRNAの安定性や発現変換、さらにNEAT1の中央領域にはパラスペックルが巨大な構造体になる上で重要な領域が並列して存在することが明らかとなりました。さらに詳細にこの中央領域を解析したところ、NONOと呼ばれるポリマー形成能を有するRNA結合性タンパク質がこの領域に結合し、構造体のコアを作ることが、構造体全体の形成のきっかけになることを明らかにしました。またその結果、液体相分離と呼ばれる現象により、核内で独立したパラスペックルが形成されることを明らかにしました。

## 【今後への期待】

本研究成果は、ncRNAの暗号ルールの理解に基づくncRNA機能の体系的な理解に繋がり、その進展に大きく寄与することが期待されます。ncRNAの持つ配列ルールを明らかにすることで、機能応用を目指した人工的な機能性ncRNAの設計に繋がる可能性もあります。またNEAT1は、がんなどの疾患において重要な役割を持つことが明らかになっていることから、本研究はその分子メカニズムの解明や新規創薬標的の開拓にも大きく寄与するものと期待されます。

## 論文情報

論文名	Functional domains of NEAT1 architectural lncRNA induce paraspeckle assembly through phase separation (NEAT1 ノンコーディング RNA の機能 RNA 領域が相分離を介してパラスペックル形成を誘導する)
著者名	山崎智弘 <sup>1</sup> , Sylvie Souquere <sup>2</sup> , 中條岳志 <sup>1</sup> , Simon Kobelke <sup>3</sup> , Yee Seng Chong <sup>3</sup> , Archa H. Fox <sup>3</sup> , Charles S. Bond <sup>3</sup> , 中川真一 <sup>4</sup> , Gerard Pierron <sup>2</sup> , 廣瀬哲郎 <sup>1</sup> ( <sup>1</sup> 北海道大学遺伝子病制

御研究所, <sup>2</sup> フランス国立科学研究センター, <sup>3</sup> 西オーストラリア大学, <sup>4</sup> 北海道大学大学院  
薬学研究院)

雑誌名 Molecular Cell (分子生物学の国際学術誌)

D O I 10.1016/j.molcel.2018.05.019

公表日 米国東部時間 2018 年 6 月 21 日 (木) (オンライン公開)

#### お問い合わせ先

北海道大学遺伝子病制御研究所 教授 廣瀬哲郎 (ひろせてつろう)

T E L 011-706-5071 F A X 011-706-7540 メール hirose@igm.hokudai.ac.jp

U R L <http://www.igm.hokudai.ac.jp/rna/index.html>

#### 配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

#### 【用語解説】

- \*1 ノンコーディング RNA (ncRNA) … DNA から写し取られた遺伝情報に従いタンパク質を合成する mRNA と異なり, タンパク質の情報を持たず, RNA 分子自体が機能を持つ RNA の総称。
- \*2 核内構造体 … 真核生物の細胞核に形成される顆粒状の構造のこと。分子の集合・化学反応の促進・タンパク質の隔離などの機能を持つ。
- \*3 ゲノム編集技術 … ゲノムを人為的に改変する技術。本研究では, CRISPR/Cas9 システムと呼ばれる方法を利用した。
- \*4 相分離 … 特定の分子が集まり, 液体・気体・固体・ゲルなどといった状態で濃度の異なる分離した層を作る現象。細胞内ではこのような現象が広範に起こっており, 生命活動に必須の役割を持つことがわかりつつある。