

研究領域名

多様性と非対称性を獲得する RNA プログラム

研究期間

平成20年度～平成24年度

領域代表者

稲田 利文（東北大学・大学院薬学研究科・教授）

研究領域の概要

生物の持つ複雑で巧妙な形態・機能は、RNA 段階での遺伝子発現制御プログラムにより獲得される。すなわち、個体発生の過程において、様々な「①非対称性制御プログラム」（翻訳制御と共役した mRNA 局在）により、単一の受精卵から非対称な細胞群が生成され、「②多様性獲得プログラム」（選択的スプライシング）により、分化過程で形成される細胞が担う多様な機能の獲得に必要な遺伝子産物自体の多様性が獲得される。さらに、「③品質保証プログラム」（mRNA サーベイランス機構）による厳密な監視により正確性が保証される。本領域では、複雑で巧妙な生命体構築の基本原則としての遺伝子産物の「非対称性」と「多様性」の獲得機構と、それを支える「品質保証」機構の理解を目的とし、その最も重要な分子基盤である『RNA プログラム』の解明を目指す。また、それによる RNA 制御を介したより高次の細胞機能制御機構の理解を目指す。

領域代表者からの報告

1. 研究領域の目的及び意義

(1) 本領域の目的

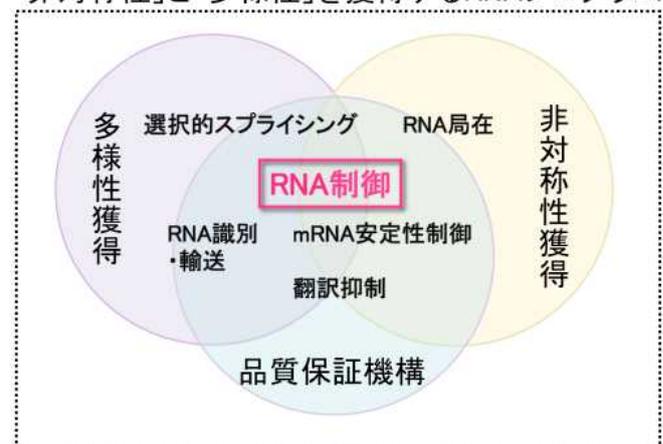
生物の持つ複雑で巧妙な形態・機能の獲得には、RNA 段階での遺伝子発現制御プログラムが重要な役割を果たす。すなわち、個体発生の過程において「①多様性獲得プログラム」（選択的スプライシング）により、細胞が担う多様な機能の獲得に必要な遺伝子産物自体の多様性が獲得される。また、様々な「②非対称性制御プログラム」（翻訳制御と共役した mRNA 局在、小分子 RNA による翻訳制御や mRNA 安定性制御）により、単一の受精卵から非対称な細胞群が生成される。さらに、「③品質保証プログラム」（mRNA サーベイランス機構等）による厳密な監視により、RNA レベルでの制御の正確性が保証される。

本領域では、複雑で巧妙な生命体構築の基本原則としての遺伝子産物の「非対称性」と「多様性」の獲得機構と、それを支える「品質保証」機構の理解を目的とし、その最も重要な分子基盤である『RNA プログラム』の分子機構の解明を目指す。また、RNA プログラムの知見をもとに、RNA 制御を介したより高次の細胞機能制御機構の理解を目指す。

(2) 各 RNA プログラム解析の目的

【多様性獲得プログラム】多細胞生物の比較的少ない遺伝子からタンパク質発現の時間的・空間的多様性を生み出す「多様性獲得プログラム」の最も重要な機構が、mRNA 前駆体の選択的スプライシングである。しかし、ゲノムプロジェクトの進行に伴いゲノムの塩基配列がさまざまな真核生物種で明らかになっているにもかかわらず、我々の知識は生体内の各組織・細胞における mRNA アイソフォームを予測するには至っていない。本領域研究

「非対称性」と「多様性」を獲得する RNA プログラム



細胞運命の決定・細胞機能制御
個体発生・生物の多様性

では、選択的スプライシングに關与するシス配列・トランス因子の同定とその時空間的な制御機構の解明を目指す。

【非対称性獲得プログラム】個体発生の過程で生じる細胞の極性は、様々な「非対称性制御プログラム」により獲得される。例えば、ショウジョウバエの前後軸の形成や、生殖細胞形成に必須な因子である *nanos* や *oskar* は mRNA の状態で卵内に局在し、時空間的な翻訳制御を受けることによって機能を果たす。これらの mRNA は、タンパク質と細胞質 RNP 顆粒を形成して目的の部位に輸送され、翻訳制御を受ける。類似の細胞質 RNP 顆粒は神経細胞でも観察される。本領域研究では、生殖細胞形成や胚軸形成といった 高次生命現象における RNA 局在と翻訳制御との連携の分子基盤を明らかにする。

【品質保証プログラム】生命現象の基盤となる正常な遺伝子発現は、様々な品質保証機構によって保証されている。DNA 上の変異やスプライシングのエラー等により合成される異常 mRNA の品質はリボソームにより感知され、異常な翻訳終結が引き金となって「mRNA 品質保証機構」が作動し、異常 mRNA の分解が促進される。例えば、ナンセンス変異を持った mRNA は、ヒトから酵母まで普遍的に存在するナンセンス依存分解系(NMD)により分解される。最近まで、異常 mRNA の分解のみが異常タンパク質の発現抑制を担うと考えられてきたが、翻訳アレストや異常タンパク質の分解も品質保証機構の上で重要であることが示された。本学術領域では、異常な翻訳によって作動する品質保証機構の全体像の理解を目的として、従来から解析されている 異常 mRNA の認識と分解機構に加え、翻訳に共役した異常タンパク質の分解機構を明らかにする。

以上の3つの主要プログラムの融合領域として以下のような領域が重要である。上述の細胞質 RNP 顆粒は、mRNA 分解の場として同定された顆粒(Pボディ)との相同性が明らかとなり、RNA 局在・翻訳制御と分解(品質保証)が分から難く連携していることが明らかになってきた。局在化し損なった RNA が分解されることで RNA が局在化する機構が知られ、miRNA によるポリ(A)鎖の短鎖化機構が必須な割を果たす。また、ポリ(A)鎖の長さは、翻訳効率と mRNA 安定性の両方に極めて重要な役割を果たすため、これらのポリ(A)鎖の短鎖化機構と翻訳効率制御に焦点を当てた解析を行う。細胞質における mRNA の品質保証機構や局在化には、役割を果たす。また、ポリ(A)鎖の長さは、翻訳効率と mRNA 安定性の両方に極めて重要な役割を果たすため、これらの ポリ(A)鎖の短鎖化機構と翻訳効率制御に焦点を当てた解析を行う。細胞質における mRNA の品質保証機構や局在化には、核内でのプロセッシング反応が大きな役割を果たしている。例えば、RNA の核外輸送を担う因子群は、翻訳効率や mRNA の品質管理などの核外輸送後の RNA の運命決定にも大きく関与する。一方、イントロンを含む mRNA 前駆体などの未成熟 RNA の核内繫留機構や、核内の不良品 RNA を分解する品質保証機構の分子機構は不明である。本領域研究では、RNA の選択的分配制御が品質保証機構や遺伝子発現に果たす役割と分子機構を明らかにする。核内での RNA プロセッシング反応と下流の発現制御機構との連携を明らかにする為には、核内 RNA プロセッシング現象自体の解析が必須である。最近、培養細胞内で核内 RNA を高効率でノックダウンできる系が開発され、核内 RNA の機能探索を効率良く進めることが可能になった。本領域研究では、核内低分子 RNA が制御する RNA プロセッシング現象を同定し、その作用機構を解明する。

以上の様な RNA プログラム(mRNA 安定性や翻訳、mRNA 局在の制御機構)は、様々な細胞機能を制御する。例えば細胞形態は、分化や細胞周期などの細胞増殖のメカニズム、および栄養やストレスといった細胞内外の様々なシグナルに応答した制御をうける。この細胞形態制御において、RNA 局在や翻訳制御を介したシグナル伝達経路が重要な役割を果たす。本領域では、mRNA 結合タンパク質による細胞統御の分子メカニズムの解明を行う。また、ウイルスは宿主細胞の機能を巧みに利用することで増殖する。一方、宿主細胞は RNA センサー分子により外来 RNA を検知し自然免疫系を作動させウイルスに対抗する。最近、RNA センサー分子による内在性 RNA の制御機構も、自然免疫系の作動に重要であることが明らかになってきた。本領域では、代表的な RNA センサーである RIG-Iヘリカーゼファミリー分子群に焦点をあて、内在性の標的 RNA の同定とその制御の生理的意義を解析し、生体防御の全体像を理解することを目的とする。

(3)学術水準の向上・強化への予想される寄与

遺伝子産物の「非対称性」と「多様性」を獲得する機構と、その基盤となる遺伝子産物の「品質保証」機構の研究について、本領域による各研究者間の研究手法や材料、アイデアの交換を自由に行うことで、当該分野研究の飛躍的な発展が見込まれる。RNA プログラム(mRNA 局在・翻訳・分解制御の連携、品質保証機構)は生命体構築の基本原則であり、その分子機構の解析が RNA 関連の疾病の理解と治療に貢献してきている。実際、ナンセンス変異が原因でおこる遺伝病の治療薬が、ナンセンス変異での翻訳終結を阻害する化合物のスクリーニングにより発見されている。RNA が関連する様々な疾病の治療薬の開発に、本領域での研究が大きく貢献することは間違いないものとする。また、RNA サイレンシングは、最も競争の激しい研究分野の1つであるが、翻訳制御や mRNA 安定性制御の分子機構自体の理解なしにはその進展は不可能であり、本領域研究における解析は RNA サイレンシングの分子機構研究の理解、さらに小分子 RNA が関係する様々な疾病の理解と治療法の確立にも大きく貢献するものとする。

2. 研究の進展状況及び成果の概要

本領域では、複雑で巧妙な生命体構築の基本原則としての遺伝子産物の「非対称性」と「多様性」の機構と、それを支える「品質保証」機構の理解を目的とし、その最も重要な分子基盤である『RNA プログラム』の分子機構の解明を目指す。また、RNA プログラムの知見をもとに、RNA 制御を介したより高次の細胞機能制御機構の理解を目指した。3つ RNA プログラムの解析と融合領域課題について、当初の設定目的と領域設定期間内の達成度を記載する。

(1) 多様性獲得プログラム

【設定目的】

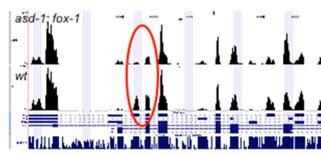
多細胞生物の比較的少ない遺伝子からタンパク質発現の時間的・空間的多様性を生み出す「多様性獲得プログラム」の最も重要な機構が、mRNA 前駆体の選択的スプライシングである。しかし、ゲノムプロジェクトの進行に伴いゲノムの塩基配列がさまざまな真核生物種で明らかになっているにもかかわらず、我々の知識は生体内の各組織・細胞における mRNA アイソフォームを予測するには至っていない。本領域研究では、選択的スプライシングに關与するシス配列・トランス因子の同定とその時空間的な制御機構の解明を目指す。

【達成度】

黒柳計画班員は、線虫 *C. elegans* の選択的スプライシング制御因子の変異体を用いて RNA-seq 法によって、制御因子の標的遺伝子とシスエレメントの網羅的探索を行った。得られた候補遺伝子を、選択的スプライシングレポーター作製法を用いて解析した (*Nature Protocols* 2010)。この情報を基盤として、筋肉組織特異的スプライシング因子や神経系特異的スプライシング制御因子による選択的スプライシング制御を新規に見出した (*PLoS Genet.* 2012; *PLoS Genet.* 2013)。また、神経系特異的な CELF ファミリースプライシング制御因子 UNC-75 のシスエレメントを特定して、シスエレメントと標的エクソンの相対的な位置関係により UNC-75 の効果が逆転することを明らかにした (*Nucleic Acids Res.* 2013)。この成果は、「mRNA アイソフォームを予測する」という当初目的のための重要な一歩で、他の組織特異的な制御因子についても同様の解析を進めており、組織特異的選択的スプライシングの制御機構の理解が飛躍的に進んだ。また井上・大野計画班員は、5'スプライス部位の認識に必須な U1 snRNP 非依存の新規スプライシング機構も見出した (*Nucleic Acids Res.* 2009)。

多様性獲得

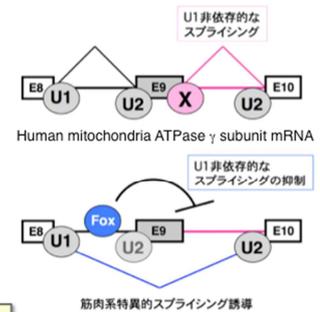
スプライシング暗号の解読に向けて



RNA-seq法による標的遺伝子とシスエレメントの網羅的探索 (*Nucleic Acids Res* 2013)

選択的スプライシング解析用レポーター系の構築と制御因子の同定
黒柳 *Nature Protocols* (2010);
PLOS Genetics (2012)

新規スプライシング制御機構の発見



筋肉系特異的スプライシング誘導

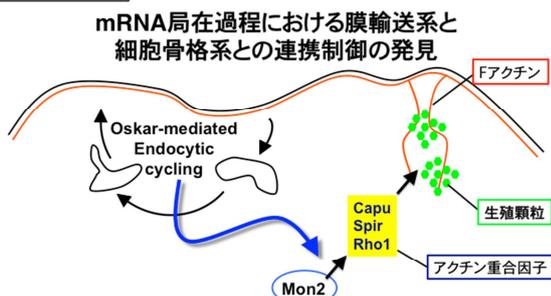
U1非依存のスプライシングの発見
井上・大野 *Nucleic Acids Res*
(2009)

(2) 非対称性獲得プログラム

【設定目的】

個体発生の過程で生じる細胞の極性は、様々な「非対称性制御プログラム」により獲得される。例えば、ショウジョウバエの前後軸の形成や、生殖細胞形成に必須な因子である *nanos* や *oskar* は mRNA の状態で卵内に局在し、時空間的な翻訳制御を受けることによって機能を果たす。これらの mRNA は、タンパク質と細胞質 RNP 顆粒を形成して目的の部位に輸送され、翻訳制御を受ける。類似の細胞質 RNP 顆粒は神経細胞でも観察される。本領域研究では、生殖細胞形成や胚軸形成といった 高次生命現象における RNA 局在と翻訳制御との連携の分子基盤を明らかにする。

非対称性獲得



生殖質の卵母細胞後極への繫留における細胞極性、RNA局在、エンドソーム経路、アクチン制御因子の連携制御
中村 *Development* (2011a,b); *J. Cell Sci.* (2012)

【達成度】

中村計画班員は、ショウジョウバエ生殖質の動態解析を進め、新たな RNA 制御機構を見出した。mRNA の局在と翻訳制御を行う RNP 複合体の因子である *Edc3* の機能解析から、RNP 複合体の構成タ

ンパク質の動的制御の重要性を浮き彫りにした。また、生殖質繫留過程の解析から、膜輸送系とアクチン骨格系の制御を介した RNP の局在維持機構を明らかにした (*Development* 2011)。西田公募班員は、ホヤの胚発生における中内胚葉の分離に必須の転写因子をコードする *Not* mRNA について、核移動と連携した mRNA の非対称分配機構を明らかにした (*Dev. Cell* 2012)。井上計画班員は、生殖細胞・体細胞の分化確立に働く miRNA 制御システムを解析し、RNA 結合蛋白質 DAZL が *tdrd7* mRNA の 3'UTR に結合し、ポリ A 鎖伸長化を促進することによって miRNA による抑制を生殖細胞のみで解除することを発見した (*PLoS ONE* 2009)。

(3) 品質保証プログラム

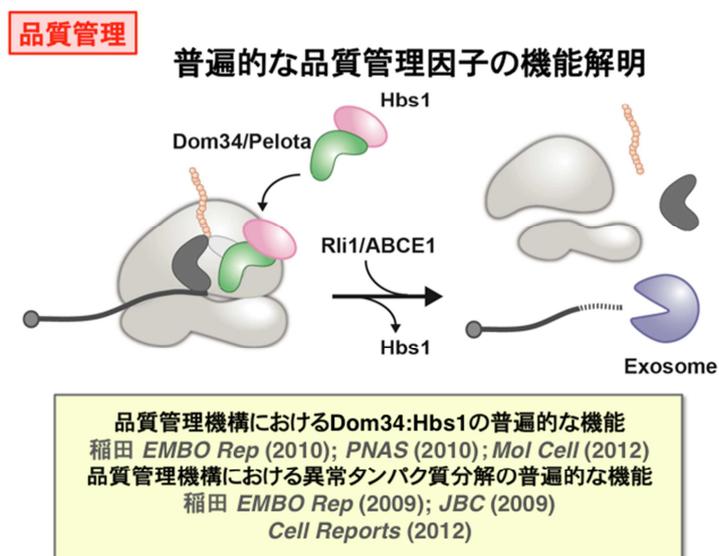
【設定目的】

生命現象の基盤となる正常な遺伝子発現は、様々な品質管理機構によって保証されている。DNA 上の変異やスプライシングのエラー等により合成される異常 mRNA の品質はリボソームにより感知され、異常な翻訳終結が引き金となって「mRNA 機構」が作動し、異常 mRNA の分解が促進される。例えば、ナンセンス変異を持った mRNA は、ヒトから酵母まで普遍的に存在するナンセンス依存分解系(NMD)により分解される。最近まで、異常 mRNA の分解のみが異常タンパク質の発現抑制を担うと考えられてきたが、翻訳アレストや異常タンパク質の分解も機構の上で重要であることが示された。本学術領域では、異常な翻訳によって作動する機構の全体像の理解を目的として、従来から解析されている異常 mRNA の認識と分解機構に加え、翻訳に共役した異常タンパク質の分解機構を明らかにする。

【達成度】

稲田計画班員は、細胞内の主要な異常 mRNA である終止コドンを持たないノンストップ mRNA の機構について解析を行い、①新規翻訳因子複合体 Dom34/Hbs1 複合体の構造を基盤とした終止コドン非依存の翻訳終結反応における機能解明 (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010)、②連続した塩基性アミノ酸残基による翻訳伸長阻害 (アレスト) における 40S サブユニット結合因子 RACK1 の機能 (*EMBO Rep.* 2010)、③リボソーム結合 E3 ユビキチンライゲース Not4 の翻訳伸長阻害に伴う新生ポリペプチド分解促進における新規機能 (*J. Biol. Chem.* 2009) を見出した。さらに、Dom34/Hbs1 複合体がノンストップ mRNA の末端で停滞したリボソームを解離することでエキソソームによるノンストップ mRNA の迅速な分解を引き起こすことを解明した (*Mol. Cell* 2012)。以上の結果は、細胞内の主要な異常 mRNA であるノンストップ mRNA の品質管理機構の理解に大きく貢献し、国際的にも評価された。また、名古屋大学・遠藤研究室との共同研究により、ミトコンドリアや小胞体の mRNA がノンストップになった場合に、トランスロコンに異常タンパク質が繫留されることを防止する品質管理機構として Dom34/Hbs1 複合体が極めて重要な役割を果たすことを示した (*Cell Rep.* 2012)。また、異常な位置に終止コドンを持つ異常 mRNA の機構について解析を行い、Upf 複合体による短鎖型異常タンパク質の分解促進機能 (*EMBO Rep.* 2009)、等を明らかにし、mRNA 分解にとどまらない品質管理機構の全体像の理解に大きく貢献した。

大野計画班員と北島公募班員は、機能不全の rRNA の機能不全の機構を解析した。rRNA を持つリボソームは翻訳によって異常と認識され、その rRNA は迅速に分解される (nonfunctional rRNA decay; NRD)。出芽酵母で 25S の NRD に Mms1 と Rtt101 が必要であり、これらを含むユビキチンリガーゼ複合体が、機能不全リボソームをユビキチンすることを発見した (*Genes Dev.* 2009; *EMBO J.* 2012)。以上の研究成果は異常 rRNA の認識と分解機構の理解に非常に大きく貢献した。

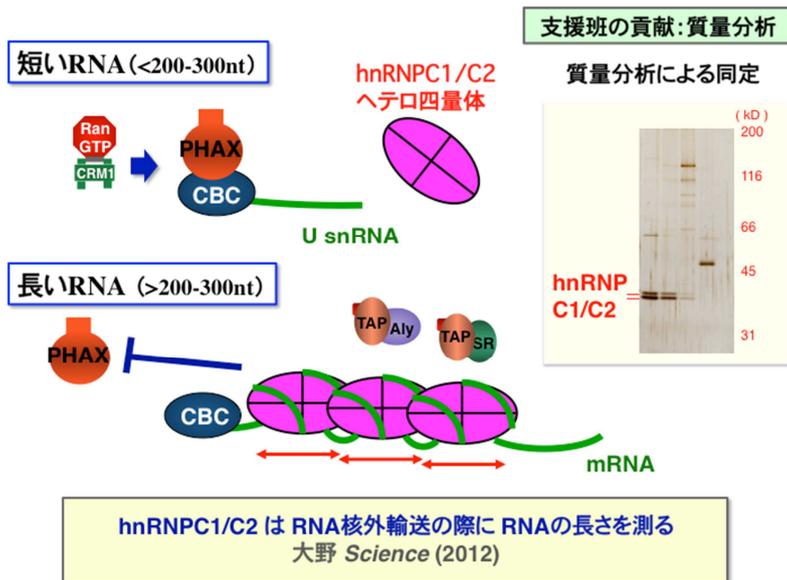


(4) 核内 RNA プロセッシング反応と下流の発現制御機構との連携

【設定目的】

RNA の核外輸送を担う因子群は、細胞質における mRNA の品質保証機構や局在化などの核外輸送後の RNA の運命決定にも大きく関与する。本領域研究では、RNA の核外輸送を担う因子を同定し、さらに新規核外輸送因子が品質保証機構や遺伝子発現に重要な役割を果たす可能性を検証する。また核内 RNA を

高効率でロックダウンできる系を用い、核内低分子 RNA が制御する RNA プロセッシング現象の同定と、その作用機構の解明を目指す。



【達成度】

大野計画班員は、mRNA 核外輸送における RNA 識別機構を解析し、異なる RNA を識別する特徴のひとつとして「RNA の長さ」を同定し、その分子機構を解析した。U snRNA の輸送因子である PHAX (phosphorylated adaptor for RNA export) は、細胞核内では約 200~300 塩基長以下の短い RNA にも結合した。この結果から、細胞には RNA の長さを測り輸送経路を決定する機構が存在することが示唆された。様々な生化学的実験から、長い RNA と U snRNA 輸送因子 PHAX の結合を特異的に阻害する活性を、HeLa 細胞の核抽出液に見いだした。核抽出液から阻害活性を生化学的に精製し、hnRNP C1/C2 のヘテロ 4 量体を同定した

(Science 2012)。長年不明であった核外輸送における RNA の ID の 1 つである長さを識別する機構を初めて明らかにする優れた成果である。また、U snRNA が核内構造体 Cajal body に一旦局在し、核外輸送の必須因子 PHAX と結合して核外輸送されることを発見し、Cajal Body が U snRNA 核外輸送複合体のアセンブリーのサーバイランス因子である可能性を明らかにした (J. Cell Biol. 2010)。さらに、高等真核生物における mRNA 前駆体核内保持因子を解析した結果、スプライシングの初期因子である U1 snRNP と U2AF が mRNA 前駆体の核内保持に重要であることを明らかにした。また、U2AF の特に 65-kD サブユニット U2AF⁶⁵ が核内保持に重要であり、その複数のドメインが核内保持活性を持つことを明らかにした。さらに、スプライシングと核外輸送に関与する DExD-box RNA ヘリカーゼ UAP56 が U2AF⁶⁵ と協調的に mRNA 前駆体の核内保持に働くことも見いだした。片平公募班員は、転写と核外輸送の共役因子である TREX (Transcription-Export) 複合体のヒトオルソログ Thoc5 が、Aly とともにコアダプターとして Hsp70 mRNA の核外輸送における機能を見いだした (RNA Biol. 2009; EMBO J. 2009)。

廣瀬計画班員 (最先端若手採扱後は総括班連携研究者) は、オリジナルな核内 RNA ロックダウン法を駆使して、パラスペックル構造体の構造構築における MENε/β 非コード RNA の機能を明らかにした (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2009)。U7 snRNA のロックダウンによってヒストン mRNA の 3' プロセッシングが不全となり、異常なポリ A 付加型 mRNA が蓄積し、細胞周期 S 期の著しい遅延が起こることを観測した (RNA 2009)。DNA 合成休止期において U7 snRNA がヒストン mRNA 合成を負に制御する新機能を担っていることを示した。核内構造体の構築原理と生理機能の理解が格段に進んだ。

(5) RNA 局在・翻訳制御と RNA 分解の連携機構

【設定目的】

細胞質 RNP 顆粒は、mRNA 分解の場である P ボディとの相同性が明らかとなっており、共通する分子基盤の解明を目指す。

【達成度】

生殖質因子 Pgc の解析から、miRNA 経路の抑制による生殖質 RNA の安定化における動物種を超えた共通性が明らかになった (中村班員)。哺乳類におけるスプライシング後のイントロンの代謝経路を、代謝途上のリアットイントロン-タンパク質複合体の 2 段階のアフィニティー精製により解析した結果、miRNA の合成とスプライシング反応の関連が明らかとなった (大野計・片岡班員, Mol. Cell. Biol. 2009)。翻訳終結に依存したポリ A 鎖分解機構の分子基盤を星野計画班員が解析し、ポリ A 鎖結合因子 PABP に対する翻訳終結因子 eRF3 と Tob との競合的相互作用が NMR 解析により明らかになった (J Biol. Chem. 2009)。また、グルタミン酸受容体 mRNA 特異的 RNA 結合因子 CPEB3 と Caf1 が、Tob を仲介役として結合して mRNA 分解を制御することを発見した (Oncogene 2013)。

(6) 高次生命現象における RNA プログラムの機能解明

【設定目的】

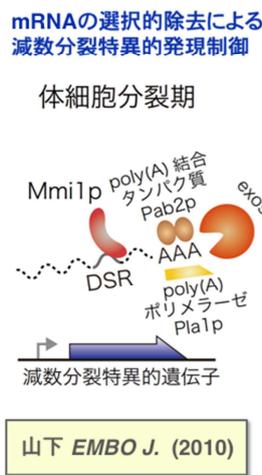
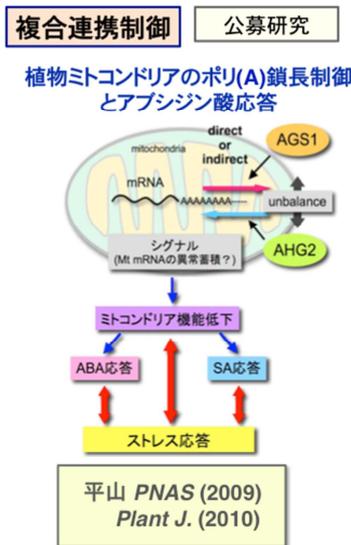
mRNA 安定性や翻訳制御、mRNA 局在などの RNA プログラムは、様々な細胞機能を制御し、高次生命

現象に重要な機能を果たす。細胞内外の様々なシグナル応答における RNA 段階での制御機構の役割について解明を行う。また、代表的な外来 RNA を検知し自然免疫系を作動させる RNA センサー-RLR に焦点をあて、内在性の標的 RNA の同定とその制御の生理的意義を解析し、生体防御の全体像の理解を目指す。

【達成度】

杉浦計画班員は、MAPK と mRNA 結合タンパク質依存的細胞周期調節メカニズムを解析し、mRNA 結合タンパク質 Nrd1 が細胞周期に重要な働きをするミオシン mRNA との相互作用と安定化を介して、増殖と分化という二つの細胞運命を MAPK によるリン酸化依存的に制御する重要な mRNA 結合蛋白質であることを見出した (*Mol. Biol. Cell* 2009)。また、Nrd1 が RACK ホモログ Cpc2 との相互作用を介して MAPK によるリン酸化依存的にストレス顆粒 (Stress granule: SG) に移行することにより、ストレス応答を調節するというメカニズムを見出した (*PLoS One* 2012)。米山計画班員は、自然免疫誘導因子である RLR ファミリーの生理的役割を解析し、RLR による RNA 認識の分子機構を明確にするとともに (*J Biol. Chem.* 2009)、RLR がストレス顆粒 (Stress granule: SG) で機能していることを見出した (*PLoS One* 2012)。

平山公募班員は、植物ミトコンドリア mRNA の polyA 鎖長の調節機構を解析



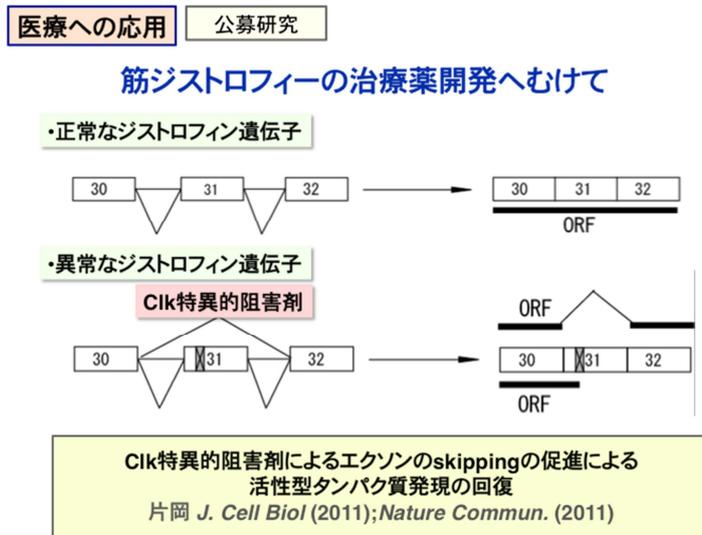
し、アブシジン酸により強く応答する変異株 *ahg2-1* の原因遺伝子は polyA 短鎖化酵素 (PARN) であり、*ahg2-1* 変異の抑制変異は、全て polyA 鎖合成酵素 (PAP) の変異であることを見出した (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; *Plant J.* 2010)。PARN と PAP が協動的に ミトコンドリア mRNA の polyA 鎖の長さを調節し、アブシジン酸応答に重要な役割を果たす ことを明らかにした。 (*Plant Cell Physiol.* 2009)。

山下公募班員は、mRNA 選択的分解による減数分裂特異的な発現機構を解析し、減数分裂特異的な mRNA 内の特異的配列 (DSR) に Mmi1p が結合し、核内 exosome 依存的な mRNA 分解を誘導することを見出した (*EMBO J.* 2010)。

核内 exosome、poly(A)ポリメラーゼ、poly(A)結合タンパク質、mRNA 3'末端成熟因子などが、Mmi1p の誘導する mRNA 分解に必須であり、分裂酵母内で Mmi1p と共局在することが示された。

(7) 疾患治療への応用

片岡班員は、選択的スプライシングの改変による疾患治療につながる研究成果を上げた。デュシェンヌ型筋ジストロフィーの原因遺伝子 Dystrophin のエクソン 3 1 中にナンセンス変異を持っている患者では、このエクソンの skipping が起こることを発見した。このエクソン skipping が hnRNP A1 によるものであること、さらに Clk 特異的阻害剤 TG003 が、患者細胞において変異エクソンの skipping を促進し、部分的ではあるが活性を持った蛋白質の合成を促進することを見出し、治療薬開発へとつながることが示唆された (*Nature Commun.* 2011)。



審査部会における所見

A- (研究領域の設定目的に照らして、概ね期待どおりの成果があったが、一部に遅れが認められた)

1. 総合所見

本研究領域は、遺伝子産物による「非対称性」と「多様性」の獲得及びそれを支える「品質保証」という「プログラム」について、その最も重要な分子基盤である RNA の研究を通して包括的にその機構を理解することを目的としたものである。若手・中堅の研究者が中心となって構成されており、RNA が関わる生命科学の重要な問題に、領域内の研究者が連携して取り組んだ点は評価できる。

一方で、新規概念を実証するような独自性を示す研究が少なく、中間評価の際にも指摘された共同研究のさらなる推進に関しては十分でなかった。RNA をキーワードに幅広い分野の研究者により構成された領域であり、RNA が関わる生命現象や制御の理解において日本の存在感を示しつつあるが、新学術領域として新しい RNA 学を創造しようとする共通の意識や関連分野へのインパクトが少なかった。

2. 評価に当たっての着目点ごとの所見

(a) 研究領域の設定目的の達成度

「異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの」としては、RNA 識別・分解機構から発生における非対称性獲得機能までの幅広い分野を横断して RNA が関わる生命科学の重要な問題に、領域内の研究者が連携を密にして取り組んだ点は評価できる。「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの」としては、RNA の品質管理などの新しいコンセプトに基づく分子機構の解明、植物ミトコンドリアからヒトの筋ジストロフィーの治療開発まで幅広く研究を展開した。新たな視点から最新の手法を取り入れて積極的な共同研究を推進したことは認められるが、大胆な発想や規模の大きな共同研究の取組があるとさらによかったと思われる。「当該領域の研究の発展が他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらすもの」としては、RNA がすべての生命現象に関わる非常に重要なテーマであり、他の研究領域との連携が進んでいる点は評価できるものの、本領域の存在意義をより明確にするためには、領域としての情報発信をより積極的に行うべきであったと思われる。

(b) 研究成果

RNA の長さを測るメカニズムの研究における新たな発見があり、本研究領域の特筆すべき成果である。これに加えて、RLR ファミリーの生理的な役割の解析など、新視点・手法の共同研究により理解が進む成果が得られている。発生生物学的な観点から、非対称性の基盤となる母性 RNA の局在化のメカニズムの全貌を RNA 結合タンパク質の同定から明らかにするなどの進展があれば、他領域の研究の発展に対してもより大きな波及効果があったと思われる。

一方で、領域内外での共同研究は進められているものの、成果として形になっているものが多くはなく、全体的には個別研究の集合という印象が強い。

(c) 研究組織

若手・中堅の研究者が中心となって構成されており、研究期間内に領域代表者をはじめ複数の研究者が昇進した。また、国際シンポジウムの開催や国内関連学会での多数のシンポジウム・ワークショップの企画なども評価できる。その一方で、総括班の活動として、MASS 解析以外の連携研究を推進する方策があれば、共同研究がより効率的に進んだと思われる。

(d) 研究費の使用

特に問題点はなかった。

(e) 当該学問分野、関連学問分野への貢献度

RNA 研究の一端が進歩したことは認められるものの、新規概念を実証するような独自性を示す成果が少

なく、波及効果としては十分ではなかった。

(f) 若手研究者育成への貢献度

毎年開催された大学院生やポスドクが中心の RNA フロンティアミーティングへの支援、また領域主催の国際ミーティングへの若手研究者の参加に対する支援など、若手研究者の育成を積極的に推進した。結果として、研究期間中に准教授あるいは教授に昇進した研究者が 10 名に上ることからも、本領域が若手研究者の育成に十分に貢献したと言える。