

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2009～2013

課題番号：21115001

研究課題名(和文)非コードRNA作用マシナリー

研究課題名(英文)Functional machinery for non-coding RNAs

研究代表者

泊 幸秀(Tomari, Yukihide)

東京大学・分子細胞生物学研究所・教授

研究者番号：90447368

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 28,600,000円、(間接経費) 8,580,000円

研究成果の概要(和文)：「非コードRNA作用マシナリー」領域研究を効果的に展開するため、毎年領域会議を開催し、班員の研究の進捗状況についてのオープンな議論と情報交換を行い、さらにバイオインフォマティクスなどについての技術講習会も開催した。また、領域内の共同研究や連携を加速するため、共著論文の出版支援を行い、多数の優れた論文が発表された。また、非コードRNAに関する国内・国際シンポジウムを開催し、最新の知見についての情報収集と成果発表を行った。さらには、ホームページの開設やブログ、雑誌企画などを通じ、領域の研究成果を広く国内外に発信した。また、若手の勉強会や国際学会参加も積極的に支援し、次世代を担う人材の育成に努めた。

研究成果の概要(英文)：To effectively promote research in our group, we openly exchanged our new findings and ideas at annual meetings. Workshops were also held to help our members to become familiar with new methods including bioinformatics. To enhance collaboration, publication fees for co-authored papers within our group were supported by the general group grant. As a result, so many important papers have been published from our group. We also hold a series of domestic and international symposiums and workshops to exchange ideas and communicate with world-class scientists in the non-coding RNA field. We have been continuously transmitting the outcome of our research to the public by actively running our website and blog as well as editing feature articles in general magazines. We made our special effort to support young students to grow them into leading scientists in the next generation.

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・分子生物学

キーワード：遺伝子 発現制御 核酸 蛋白質 ゲノム

1. 研究開始当初の背景

近年のトランスクリプトーム研究により同定された膨大な数の非コード RNA は、そのほとんどが機能不明であるにもかかわらず、多くの研究者の耳目を集め、その生物学的役割に興味注がれている。特に小分子 RNA を中心とする非コード RNA 研究の進展により、ゲノムのエピジェネティックな修飾や、転写・翻訳、RNA の安定性など、遺伝子発現の様々な段階で非コード RNA が重要な役割を果たしていることは周知の事実となりつつあり、small interfering RNA (siRNA) を初めとする非コード RNA を用いた医薬品もすすめられている。

このような状況にもかかわらず、「非コード RNA がどのようなメカニズムで働くのか」という非コード RNA の動作原理に対する我々の理解は、驚くほど進んでいない。その大きな理由は、非コード RNA が複数の相互作用因子を含むエフェクター複合体として初めて機能を発揮するにもかかわらず、これまでの研究が網羅的な非コード RNA の同定と細胞レベルでの機能解析を中心に展開されてきたことにある。非コード RNA の役割を理解するためには、このような非コード RNA エフェクター複合体の構成因子やその関連因子を中心とした研究を、非コード RNA が関与する様々な局面・段階において展開することが必要不可欠である。

2. 研究の目的

本研究領域では、非コード RNA エフェクター複合体の構成因子や関連因子、およびその作用機序を総称して「非コード RNA 作用マシナリー」と名付け、その分子基盤および調節機構、さらには高次生命現象で果たす生理的役割の詳細な理解を通じて非コード RNA の動作原理を明らかにすることを目的とする。同時に、そのような動作原理の確たる理解に立脚した医薬応用研究を有機連携的に推進する。

このような領域の方向性を鑑み、本総括班では、計画研究そして公募研究を含めたそれぞれの研究間の有機的連携と科学的・人的交流を推進し、広く国内外に研究成果を発信することを目的とする。

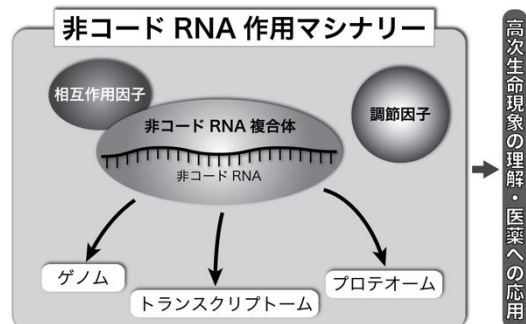
非コード RNA は高次生命現象において極めて重要な働きを果たしているにもかかわらず、その基盤となる動作原理の理解が遅れているために、いわばブラックボックスの状態臨床等への応用を半ば強引に進めようとしている状態とも言える。本提案では、そのブラックボックス的な状況を打開し、我が国のみならず世界的な学術水準の向上につなげることを目指している。

非コード RNA の作用マシナリーを明らかにし、その高次生命現象における役割を解明することは、これまでの生命現象の観念を根

本的に変革するような生体システムの統合的理解につながる。さらに、そのような確たる理解に基づいた医薬への応用は、現在臨床段階で抱える諸問題の突破口になることが期待される。

3. 研究の方法

従来の非コード RNA に関するプロジェクトが、新規 RNA 分子種の同定と細胞機能の解析に焦点を置いていたことを考慮し、本研究領域では、非コード RNA を含むエフェクター複合体とその相互作用因子の作用機序、すなわち非コード RNA マシナリーの解明を目的とする。具体的には、エフェクター複合体の構造生物学的あるいは生化学的解析、エフェクターに相互作用する因子の同定と機能解析、個体レベルでの非コード RNA マシナリーの解析、これらを応用し臨床応用を見据えた基礎医学的研究などが含まれている。



これらの研究を効率よく展開するために、総括班では得られた研究成果を相互にあるいは外部から評価する場を設け、研究者間の調整を行いつつ情報や手法の共有をはかり、必要に応じて研究計画の見直しを行う。研究期間を通じて最低毎年一回は領域会議を開催し、各研究者の最新の研究成果を発表し、研究協力者を含めた総括班全体で評価を行い、研究進展のための建設的な議論を行う。予定される公募研究を含め、全ての研究が非コード RNA あるいはその相互作用因子を対象としており、各研究者が会得した手法は他の研究者にとっても有意義であることが予想されるため、要求に応じて講習会等の開催を行う。また、外部に対して積極的に情報を発信し、得られた研究成果を社会に還元するよう努める。本領域に関するホームページを立ち上げて領域研究の意義を説くとともに、得られた研究成果をわかりやすく解説し、後進の研究者を含めた社会全体への啓蒙とする。また、最終年度には当該分野で顕著な成果を上げている海外の研究者を招聘し、国際シンポジウムを開催することで、国際的にもこの分野を牽引する日本の非コード RNA 研究を世界に向けて発信する。

4. 研究成果

総括班がこれまでに行った主な活動は以下のとおりである。

【領域会議】

- 2009/10/14 第1回領域会議
東京大学工学部 11号館講堂 (東京)
2010/10/6~7 第2回領域会議
岡崎カンファレンスセンター 中会議室 (岡崎)
2011/11/25~26 第3回領域会議
東京大学 武田先端知ビル 武田ホールおよび東京大学工学部 11号館講堂(東京)
2012/8/21~22 第4回領域会議
西鉄グランドホテル (福岡)
2014/1/8~10 第5回領域会議
グランドエクシブ那須白河 (福島県西白河郡)

【領域ホームページ】

領域ホームページ (167,767 ページビュー)
領域ブログ “ncRNA+Blog” (174,407 ページビュー)
(2014年5月26日現在)



【和文雑誌の特集企画】

- 実験医学 2010年6月増刊号「拡大・進展を続けるRNA研究の最先端」
塩見美喜子 編集
実験医学 2011年7月号「ゲノムの“ダークマター”長鎖ncRNAが制御する多彩な生命現象」
中川真一, 影山裕二 企画
細胞工学 2011年7月号「ノンコーディングRNAによるエピジェネティック制御機構」
佐渡敬 編集
実験医学 2013年5月増刊号「生命分子を統合するRNA—その秘められた役割と制御機構」
泊幸秀 編集
【シンポジウムの開催】
2010/5/10~12
The 19th CDB Meeting “RNA Sciences in Cell and Developmental Biology”
理研 CDB オーディトリウム (神戸)
(新学術領域「非コードRNA」「RNA制御学」・理研共催)
2010/12/8
BMB2010 ワークショップ「非コードRNA作

- 用マシナリー: 動作原理の分子基盤と生理機能」
神戸ポートアイランド (神戸)
2011/6/13
Tokyo RNA Club the 5th Meeting
東京大学 弥生講堂一条ホール (東京)
2011/12/14
第34回日本分子生物学会年会, ワークショップ「Gene Regulation by small RNAs :Mechanism and functions」 パシフィコ横浜 (横浜)
2012/6/11~13
The 22th CDB Meeting “RNA Sciences in Cell and Developmental Biology II”
理研 CDB オーディトリウム (神戸)
(新学術領域「非コードRNA」「RNA制御学」・理研共催)
2012/6/21
第12回日本蛋白質学会年会, ワークショップ「RNA機能を支える蛋白質」
名古屋国際会議場 (名古屋)
2012/12/14
第35回日本分子生物学会年会ワークショップ「非コードRNAの機能の仕組みとその制御機構」
福岡国際会議場 (福岡)
2013/7/25
第15回日本RNA学会年会 海外若手ワークショップ
愛媛県民会館・ひめぎんホール (松山)
2013/9/23~25
14th Annual Meeting “RiboClub2013”
Québec (カナダ)
(新学術領域「非コードRNA」共催)
2013/12/5
第36回日本分子生物学会年会ワークショップ「non-coding RNAの分子機能と動作原理」
神戸ポートアイランド (神戸)
2013/12/7
RIKEN Symposium “RNA Sciences in Cell and Developmental Biology III”
(新学術領域「非コードRNA」「RNA制御学」・理研共催)
理研 CDB オーディトリウム (神戸)
【若手勉強会の後援】
2010/9/27~29
RNA フロンティアミーティング 2010
富士教育研修所 (静岡)
2011/8/30~9/1
RNA フロンティアミーティング 2011
あいち健康の森健康科学総合センター (愛知)
2012/9/19~21
RNA フロンティアミーティング 2012
メルパルク熊本 (熊本)
2013/9/3~5
RNA フロンティアミーティング 2013
ラフォーレ修善寺 (伊豆)
【若手国際学会参加支援】

2010/6/22~26
15th Annual meeting of the RNA society
University of Washington (アメリカ)
2010/9/13~17
CSHL Meeting “Translational Control”
Cold Spring Harbor Laboratory (アメリカ)
2012/2/7~12
Keystone Symposia “Gene Silencing by Small RNAs”
Vancouver (カナダ)
2012/3/4~9
Keystone Symposia “Protein-RNA Interactions in Biology and Disease”
Santa Fe (アメリカ)
2012/12/2~4
Cell Symposia “Functional RNAs”
Sitges (スペイン)
2013/3/19~24
Keystone Symposia “RNA Silencing”
Whistler (カナダ)
2013/9/23~25
14th Annual Meeting “RiboClub2013”
Québec (カナダ)
2014/3/26~31
55th Annual Drosophila Research Conference
San Diego (アメリカ)

【技術講習会】

2014/1/8~10 第5回領域会議 (グランドエクス
シンプ那須白河 (福島県西白河郡)
でのバイオインフォマティクスの勉強会

【領域内共著論文の出版支援】計4件

Nuclear lncRNAs as epigenetic regulators
-beyond skepticism.
*Nakagawa S, Kageyama Y.
Biochim Biophys Acta. 2014 Mar;1839(3):215-22.
Hsp90 facilitates accurate loading of precursor piRNAs into PIWI proteins.
Izumi N, Kawaoka S, Yasuhara S, Suzuki Y, Sugano S, *Katsuma S, *Tomari Y.
RNA. 2013 Jul;19(7):896-901.
A role for transcription from a piRNA cluster in de novo piRNA production.
Kawaoka S, Mitsutake H, Kiuchi T, Kobayashi M, Yoshikawa M, Suzuki Y, Sugano S, Shimada T, Kobayashi J*, Tomari Y*, Katsuma S.*
RNA. 2012 Feb;18(2):265-73.
RNA and epigenetic silencing: insight from fission yeast.
*Goto DB, *Nakayama J.
Dev Growth Differ. 2012 Jan;54(1):129-41.

【アウトリーチ活動】

泊 幸秀
2010/12/10 中高生対象講演会「小さな RNA の大きな働き」
2012/12/20 和歌山県親と子どものためのきらめき“夢”トーク「分子の世界から見た

生き物のしくみ」
2012.10月号 科学雑誌ニュートン「生命の影の司令塔 RNA」監修
2013.5月号 科学雑誌ニュートン「LEADING EDGE 科学の最前線から」インタビュー
2013.3月 ニュートン別冊「人体は‘なに’で作られているのか」監修
竹下 文隆
2013/10/18 立教新座高校特別講義(約30名)
2013/10/30 立教新座高校特別講義(約15名)
Goto Derek
2010/6/6 一般公開講義「人類の食料の略奪者：寄生センチュウ」
2010/9~2011/7 高校生対象「未来の科学者養成講座」における研究指導
2014/1/8~9 Agriculture Camp (小学生対象) (富良野市)
2013/12/4 北海道大学出前授業「農作物の病害虫研究」北海道立中標津高校(北海道標津郡)
2013/5/18 Open Public Seminar 豊橋市自然史博物館(豊橋)
堀家 慎一
2010/12「まちなかサイエンスセミナー・若手が伝える最先端科学」(アートシアターいしかわ)(高校生対象)
2013/7「ひらめきときめきサイエンス(日本学術振興会)」(小学生25名および保護者対象)
神武 洋二郎
2012/9/13 出前講義
「ヒトはなぜ老いるのか? ~細胞老化研究から分かってきた老いのメカニズム~」
佐賀県立唐津西高校(唐津)
2012/10/6 近畿大学産業理工学部第53回公開講座「人はなぜ老いるのか? ~細胞老化研究から分かってきた老いのメカニズム~」
都ホテル(福岡)
2013/12/14 第28回福岡県高等学校総合文化祭 自然科学部門 福岡県大会 特別講演
「細胞はなぜ老いるのか?」
近畿大学福岡キャンパス(飯塚)

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](領域内の発表論文 計304件)うち領域内共著論文20件を以下に挙げる。すべて査読有り。

1. Yb integrates piRNA intermediates and processing factors into perinuclear bodies to enhance piRISC assembly.
Murota Y, Ishizu H, Nakagawa S, Iwasaki YW, Shibata S, Kamatani MK, Saito K, Okano H, Siomi H and Siomi MC*.
Cell Reports in press
2. Elements and machinery of non-coding RNAs: toward their taxonomy.
Hirose T, Mishima Y, *Tomari Y.

- EMBO Rep.* 2014 May 1;15(5):489-507. Review.
3. Nuclear lncRNAs as epigenetic regulators-beyond skepticism.
*Nakagawa S, Kageyama Y.
Biochim Biophys Acta. 2014 Mar;1839(3):215-22.
 4. Making piRNAs in vitro.
Kawaoka S, Katsuma S, Tomari Y.
Methods Mol Biol. 2014;1093:35-46.
 5. Hsp90 facilitates accurate loading of precursor piRNAs into PIWI proteins.
Izumi N, Kawaoka S, Yasuhara S, Suzuki Y, Sugano S, Katsuma S, Tomari Y.
RNA. 2013 Jul;19(7):896-901.
 6. The comprehensive epigenome map of piRNA clusters.
Kawaoka S*, Hara K, Shoji K, Kobayashi M, Shimada T, Sugano S, Tomari Y, Suzuki Y, Katsuma S*.
Nucleic Acids Res. 2013 Feb 1;41(3):1581-90.
 7. Targeted gene silencing in mouse germ cells by insertion of a homologous DNA into a piRNA generating locus.
Yamamoto Y, Watanabe T, Hoki Y, Shirane K, Li Y, Ichiiyanagi K, Kuramochi-Miyagawa S, Toyoda A, Fujiyama A, Oginuma M, Suzuki H, Sado T, Nakano T, Sasaki H.
Genome Res. 2013 Feb 23(2): 292-299.
 8. Structure and function of Zucchini endoribonuclease in piRNA biogenesis.
Nishimasu H, Ishizu H, Saito K, Fukuhara S, Kamatani MK, Bonnefond L, Matsumoto N, Nishizawa T, Nakanaga K, Aoki J, Ishitani R, Siomi H, Siomi MC, Nureki O.
Nature 2012 Nov 8;491(7423):284-287
 9. A role for transcription from a piRNA cluster in de novo piRNA production.
Kawaoka S, Mitsutake H, Kiuchi T, Kobayashi M, Yoshikawa M, Suzuki Y, Sugano S, Shimada T, Kobayashi J*, Tomari Y*, Katsuma S*.
RNA. 2012 Feb;18(2):265-73.
 10. Translational inhibition by deadenylation-independent mechanisms is central to microRNA-mediated silencing in zebrafish.
*Mishima Y, Fukao A, Kishimoto T, Sakamoto H, Fujiwara T, Inoue K.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Jan 24;109(4):1104-9.
 11. RNA and epigenetic silencing: insight from fission yeast.
*Goto DB, Nakayama J.
Dev Growth Differ. 2012 Jan;54(1):129-41.
 12. The silkworm W chromosome is a source of female-enriched piRNAs.
Kawaoka S, Kadota K, Arai Y, Suzuki Y, Fujii T, Abe H, Yasukochi Y, Mita K, Sugano S, Shimizu K, Tomari Y, Shimada T, Katsuma S*.
RNA. 2011 Dec;17(12):2144-51.
 13. 3' end formation of PIWI-interacting RNAs in vitro.
Kawaoka S, Izumi N, Katsuma S*, Tomari Y*.
Mol Cell. 2011 Sep 16;43(6):1015-22.
 14. Zygotic amplification of secondary piRNAs during silkworm embryogenesis.
Kawaoka S, Arai Y, Kadota K, Suzuki Y, Hara K, Sugano S, Shimizu K, Tomari Y, Shimada T, Katsuma S*.
RNA. 2011 Jul;17(7):1401-7.
 15. Role for piRNAs and noncoding RNA in de novo DNA methylation of the imprinted mouse Rasgrf1 locus.
Watanabe T, Tomizawa S, Mitsuya K, Totoki Y, Yamamoto Y, Kuramochi-Miyagawa S, Iida N, Hoki Y, Murphy PJ, Toyoda A, Gotoh K, Hiura H, Arima T, Fujiyama A, Sado T, Shibata T, Nakano T, Lin H, Ichiiyanagi K, Soloway PD, Sasaki H.
Science 2011 May; 332: 848-852.
 16. MITOPLD is a mitochondrial protein essential for nuage formation and piRNA biogenesis in the mouse germline.
Watanabe T, Chuma S, Yamamoto Y, Kuramochi-Miyagawa S, Totoki Y, Toyoda A, Hoki Y, Fujiyama A, Shibata T, Sado T, Noce T, Nakano T, Nakatsuji N, Lin H, Sasaki H.
Dev Cell 2011 Mar; 23: 364-375.
 17. Hsc70/Hsp90 chaperone machinery mediates ATP-dependent RISC loading of small RNA duplexes.
Iwasaki S, Kobayashi M, Yoda M, Sakaguchi Y, Katsuma S, Suzuki T, Tomari Y*.
Mol Cell. 2010 Jul 30;39(2):292-9.
 18. Sunspot, a link between Wingless signaling and endoreplication in Drosophila.
Taniue K, Nishida A, Hamada F, Sugie A, Oda T, Ui-Tei K, Tabata T, Akiyama T.
Development. 2010 May;137(10):1755-64.
 19. Agmatine-conjugated cytidine in a tRNA anticodon is essential for AUA decoding in archaea.
Ikeuchi Y, Kimura S, Numata T, Nakamura D, Yokogawa T, Ogata T, Wada T, Suzuki T, Suzuki T.
Nat Chem Biol. 2010 Apr;6(4):277-82.
 20. RNA silencing in germlines--exquisite collaboration of Argonaute proteins with small RNAs for germline survival.
*Siomi MC, Kuramochi-Miyagawa S.
Curr. Opin. Cell. Biol. 2009 Jun;21(3)

:426-34.

6. 研究組織

(1)研究代表者

泊 幸秀 (Yukihide Tomari)
東京大学・分子細胞生物学研究所・教授
研究者番号：90447368

(2)研究分担者

鈴木 健夫 (Takeo Suzuki)
東京大学・大学院工学系研究科・講師
研究者番号：90533125
(平成 22 年度以降 連携研究者)

程 久美子 (Kumiko Tei)
東京大学・大学院理学系研究科・准教授
研究者番号：50213327
(平成 22 年度以降 連携研究者)

中澤 敬信 (Takanobu Nakazawa)
大阪大学・大学院薬学研究科・特任准教授
研究者番号：00447335
(平成 22 年度以降 連携研究者)

和田 猛 (Takeshi Wada)
東京理科大学・薬学部・教授
研究者番号：90240548
(平成 22 年度以降 連携研究者)

佐渡 敬 (Takashi Sado)
近畿大学・農学部・教授
研究者番号：70321601
(平成 22 年度,23 年度および 25 年度 連携研究者)

影山 裕二 (Yuji Kageyama)
神戸大学・遺伝子実験センター・准教授
研究者番号：90335480
(平成 23 年度以降 連携研究者)

(3)連携研究者

塩見 美喜子 (Mikiko Siomi)
東京大学・大学院理学系研究科・教授
研究者番号：20322745

宮川 さとみ (Satomi Miyagawa)
大阪大学・大学院医学系研究科・特任講師
研究者番号：90291153

中川 真一 (Shinichi Nakagawa)
独立行政法人理化学研究所・中川 RNA 生物学研究室・准主任研究員
研究者番号：50324679

竹下 文隆 (Fumitaka Takeshita)
独立行政法人国立がんセンター・分子細胞

治療研究分野・主任研究員
研究者番号：40466199

小田 健昭 (Takeaki Oda)
東京大学・分子細胞生物学研究所・研究員
研究者番号：00608523
(平成 23 年度以降 連携研究者)

山下 暁朗 (Akio Yamashita)
横浜市立大学・医学部・講師
研究者番号：20405020
(平成 23 年度以降 連携研究者)

西村 教子 (Yukiko Nishimura)
東京大学・分子細胞生物学研究所・特任助教
研究者番号：30514567
(平成 21 年度および 22 年度, 連携研究者)