

平成25年度(基盤研究(S))研究概要(採択時)

【基盤研究(S)】

生物系(生物学)



研究課題名 トランスポゾン侵略から生殖細胞ゲノムをまもる piRNA 動作原理の統合的理解

東京大学・大学院理学系研究科・教授

しおみ みきこ
塩見 美喜子

研究分野: 生物学

キーワード: PIWI, piRNA, トランスポゾン, RNAサイレンシング, ショウジョウバエ

【研究の背景・目的】

20-30塩基長の小分子RNAによる遺伝子発現抑制機構をRNAサイレンシングと呼ぶ。正しい遺伝情報を次世代へと受継ぐ使命を担う生殖細胞では、PIWI-interacting RNA (piRNA)がDNA損傷を引き起こす転移性因子トランスポゾンからRNAサイレンシングを介して生殖細胞のゲノムをまもると同時に生殖組織の分化を正常に導く。しかし、その動作原理は未だ不明である。本研究では、piRNAによるトランスポゾン発現制御機構の全貌を、学際的先端技術を相互創出しつつ理解することを目指す。特に、piRNA生合成とpiRNAによる核内サイレンシングの仕組みに焦点を絞り、これまでのpiRNA研究を通して培った研究基盤や成果を活かしつつ本研究を進展させる。不妊治療など応用へつなげる。

【研究の方法】

piRNAによるトランスポゾン発現制御機構の全体像を、次世代シーケンサーや電顕、ライブイメージングなど学際的最先端技術を相互創出しつつ、生化学・細胞生物学・生物情報学的側面から包括的に理解する事を目指す。[I] piRNA生合成機構: 生殖組織体細胞第一次piRNA生合成、生殖組織生殖細胞第一次piRNA生合成とPing-Pongサイクルの三経路それぞれに焦点をあて解析する。[II] piRNAによる核サイレンシング機構: piRNAによるエピジェネティック転写制御の動作原理をPiwi, Mael, SpnEに焦点をしぼりつつ解析をすすめる。さらに、[III] 人工piRNA依存的に特定遺伝子の発現を制御する系を確立し、その最適化を目指す。研究材料としては主にショウジョウバエ卵巣由来体細胞株OSCとカイク卵巣由来生殖細胞株BmN4を用いる。

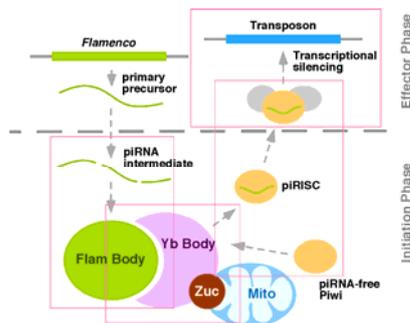


図: OSC-piRNA生合成機構と核サイレンシング機構(モデル)

【期待される成果と意義】

応募者らは、ここ十年余りRNAサイレンシングの基礎研究に従事し第一線に位置しつつ当該分野の発展に大きく貢献してきた。解析には欠かせない高品質なモノクローナル抗体作製の技術・経験をもつこと、解析に有用な培養細胞株OSCを独自で樹立し保持していることなどを優位性要因として挙げることが出来る。また、生化学・細胞生物学・遺伝学的手法のみならず、次世代シーケンサーや最新のバイオインフォマティクスを取り入れた学術統合的な解析をすすめる点、特色があり独創的であるといえる。この事実はこれまでの研究成果に大きく反映されている。今後もこれまでに培った研究基盤を活かしつつ、さらに研究を発展させるため、多大な成果を期待できる。piRNA研究は、siRNAやmiRNA研究に比較して出発が遅れたため、また生殖組織特異的であるため研究が遅々としており未解決な部分を多く残す。この状況の打破を目指す本研究の意義は大きい。今後不妊の解明や診断・治療など応用面につながる可能性も充分高く、本研究への期待度は大きい。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Saito K, Inagaki S, Mituyama T, Kawamura Y, Ono Y, Sakota E, Kotani H, Asai K, Siomi H, Siomi MC. A regulatory circuit for piwi by the large Maf gene traffic jam in Drosophila. *Nature* 461: 1296-1301. 2009
- 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*. Structure and function of Zucchini endonuclease in piRNA biogenesis. *Nature* 491: 284-289. 2012 (*double corresponding)

【研究期間と研究経費】

平成25年度-29年度
160,300千円

【ホームページ等】

<http://www-siomilab.biochem.s.u-tokyo.ac.jp/index.html>