

【研究領域名】 「非コードRNA作用マシナリー」
【研究期間】 平成21年度～平成25年度
【領域代表者】 泊 幸秀（東京大学・分子細胞生物学研究所・准教授）

【領域代表者からの報告】

（1）研究領域の目的及び意義

近年の研究により、ヒトを含む高等真核生物には膨大な数の非コードRNAが存在しており、発生や老化、さらには行動や記憶など、生物の高次機能に非コードRNAが深く関与していることが指摘されている。これらの非コードRNAは、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が明らかにされている。しかし、このような状況にもかかわらず、「非コードRNAがどのような分子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。本領域では、非コードRNAとその相互作用因子からなる複合体（エフェクター複合体）や関連因子により構成される、非コードRNAと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。本領域では、その目的を達成するため、「学術領域研究」という我が国独自の研究支援制度を最大限に活用し、非コードRNAの基盤研究から医薬応用に向けての理想的な「学術連鎖」を着実に推進することを戦略目標とする。

（2）研究成果の概要

小分子RNA作用マシナリーについては、その核心を成す Argonaute ファミリータンパク質（AGO サブファミリータンパク質およびPIWI サブファミリータンパク質）について、AGO サブファミリータンパク質と小分子RNAの複合体（RISC）形成過程や、PIWI サブファミリータンパク質に結合する小分子RNAの生合成経路について解析を進めており、大きな成果を上げている。また、小分子RNAの生理機能について、マウス精子形成やカイコの性決定など、様々な高次生命現象において精力的に研究が進められており、着実な進展が見られる。一方、高分子RNAについては、高分子非コードRNA作用マシナリーのモデル系として Xist 複合体に着目し、調節因子である不活性X染色体局在タンパク質の役割について、XistのX染色体への局在化やX染色体のヘテロマチン化における機能解析が進められている。さらには、高分子非コードRNAの研究過程で、非コードRNAであると思われた転写産物が、実際には小さなペプチドをコードし、発生に重要な役割を果たしているという予想外の研究成果もあがっている。非コードRNA作用マシナリーの医薬応用については、核酸創薬に向けて、効果的な修飾核酸の合成法を確立するとともに、生体内での修飾型小分子RNAの効果を検討しており、順調に研究が進展している。

【審査部会における評価結果及び所見】

A（研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる）

（1）総合所見

本研究領域は、遺伝子発現の緻密な制御・高次生命現象に大きく関与し、医薬応用へと高い期待が寄せられる非コードRNAの動作原理の解明を目指すものである。小分子RNAマシナリーの素過程の解析、真核生物における最小のORFの発見、非コードRNAの医薬応用に向けた研究基盤の確立など、着実に研究が進展している。また、優秀な若手研究者によって研究組織が構成され、多数の優れた論文が公表されている点は高く評価できる。

（2）評価に当たっての着目点ごとの所見

（a）研究の進展状況

「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」とした当該領域において、領域内での共同研究は活発に行われていることは評価できるものの、計画班員、公募班員とも、

その多くが動物（特にほ乳類）の非コードRNAの生化学、分子遺伝学研究で主な業績をあげてきた研究者であり、異分野連携の要素は小さい。

また、「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、タンパク質化学、分子遺伝学、核酸化学の専門家が、それぞれの特徴を生かした共同研究が進められており、連携の効果が現れている点は評価できる。

さらに、「当該領域の研究の進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」とした本研究領域においては、領域全体としての大きな成果があがりつつあり、今後の波及効果が期待できる。

(b) 研究成果

「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」とした当該領域において、領域を構成する研究自体それほどの多様性を有しているわけではないが、領域の中で適切な共同研究が行われ、その成果もあがりつつあると評価できる。また、個別研究ではあるが非常に大きな成果があがっている。

また、「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」とした当該領域において、タンパク質化学、分子遺伝学、核酸化学の専門家が共同研究を進めており、新学術領域としての新たな成果として評価できる。

さらに、「当該領域の研究の進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」とした当該領域において、現時点では特記すべき波及効果は見られないものの、非コードRNA研究は今後大いに発展が期待される領域であることから、ゲノム研究等への波及効果は大きいと思われる。

(c) 研究組織

優秀な若手研究者が参画し、有効な共同研究が進められている。一方で、ほとんどの研究参加者は異分野と言えるほど分野が離れておらず、より幅広い研究対象、新たな分析手法を取り扱う公募研究の導入を望むとする意見があった。

(d) 研究費の使用

研究経費に関しては特に問題なく使用された。

(e) 今後の研究領域の推進方策

異分野融合のメリットを生かすためにも、新技術の導入や医療以外への応用の可能性も検討することによって、将来、波及効果が広がることも期待できるのではないかという意見があった。