

自己評価報告書

平成 23 年 4 月 1 日現在

機関番号：14301

研究種目：新学術領域研究

研究期間：2008～2012

課題番号：20112007

研究課題名（和文） 核と細胞質間の RNA 分配制御

研究課題名（英文） Regulation of Nucleo-cytoplasmic Distribution of RNAs

研究代表者 大野 睦人 (Ohno Mutsuhito)
京都大学・ウイルス研究所・教授

研究者番号：80201979

研究分野：多様性と非対称性を獲得する RNA プログラム(RNA 制御学)

科研費の分科・細目：生物科学・分子生物学

キーワード：RNA・輸送・核・細胞質・識別

1. 研究計画の概要

異なる種類の RNA は、固有の輸送因子群が核内で結合した後、細胞質へと輸送される。核内でそれぞれの RNA に結合する因子群は、核外輸送を司るだけでなく、核外輸送後のそれぞれの RNA の運命をも規定する。他方、核外輸送されずに核内の様々なドメインに輸送される RNA も存在するし、未成熟 RNA は成熟化するまで核の中に留められる。このような選択的 RNA 分配制御は遺伝子発現に非常に重要であるが不明な点が多い。本研究では、主として核外輸送における RNA の識別機構と mRNA 前駆体の核内保持機構の 2 つに焦点を当て、RNA 分配制御における識別機構を明らかにする。

2. 研究の進捗状況

(1) まず、リボソームの新規品質管理機構を明らかにした。25S rRNA の PTC (peptidyl transferase center、ペプチド転移活性中心) に点変異を持つものは完成品の大(60S)サブユニットまで組み立てられるが、翻訳のための活性は失っている。このような一見正常だが機能喪失した完成品リボソーム

中の rRNA は、NRD (non-functional rRNA decay) と呼ばれる RNA 品質管理機構で分解される。我々は、25S NRD の分子機構を明らかにする目的で遺伝学的スクリーニングを行った結果、特定のユビキチンリガーゼ複合体の構成因子が 25S rRNA の分解に必要であることを明らかにした。また、機能喪失した 60S サブユニット上のタンパク質因子がユビキチン化されることも明らかにした。

(2) さらに、U snRNA 核外輸送複合体構築の品質管理機構の一端を解明した。U snRNA 前駆体が核外輸送前にカハル体という核内構造体に一旦立ち寄り、そこで U snRNA 核外輸送の必須因子である PHAX と結合することを発見した。この生物学的意義は、PHAX が U snRNA に適正に結合しているかどうかをチェックすることであり、適正に結合していない場合は U snRNA がカハル体から核質へ脱出できない。この結果は、カハル体が U snRNA 核外輸送複合体構築の品質管理を行っていることを意味する。この結果をもとに、U snRNA の遺伝子部位から細胞質までの輸

送のモデルを提唱した。興味深いことに、mRNA は U snRNA と複数の共通の特徴を持っているが、mRNA 核外輸送複合体には PHAX が含まれない。mRNA がカハル体へ行けないということで、この核外輸送複合体の違いが部分的には説明できる。

以上のような成果を挙げ、領域全体として中間評価は A 評価（期待通りの進展が認められる）を得た。

3. 現在までの達成度

期待以上の進展が認められる。（客観的理由）上記の A 評価の結果、領域は追加配分を受けた。その配分先として、業績優秀などの理由で申請者を含む 3 名が選ばれた。

4. 今後の研究の推進方策

今までの方針を踏襲し、HeLa 細胞核抽出液と試験管内で合成した標識 RNA を用いた生化学的手法、アフリカツメガエル卵母細胞への微量注入、哺乳類培養細胞へのトランスフェクション系における因子のノックダウン実験、候補因子のレポーター RNA への tethering 法などを組み合わせ、RNA の識別機構をさらに明らかにしていきたい。

5. 代表的な研究成果

（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〕（計 15 件中 5 件表示）

Suzuki, T., Izumi, H. and Ohno, M. Cajal body surveillance of U snRNA export complex assembly. *J. Cell Biol* 190, 603-612, 2010. 査読有.

Fujii, K., Sakata, T., Kitabatake, M. and Ohno, M. A role for ubiquitin in the clearance of nonfunctional rRNAs. *Genes Dev.* 23, 963-74, 2009. 査読有.

Kataoka, N., Fujita, M. and Ohno, M.

Functional association of the microprocessor complex with the spliceosome. *Mol. Cell. Biol.* 29, 3243-54, 2009. 査読有.

Taniguchi, I. and Ohno, M. ATP-dependent recruitment of export factor Aly/REF onto intronless mRNAs by RNA helicase UAP56. *Mol. Cell. Biol.* 28, 601-8, 2008. 査読有.

Kitao, S., Segref, A., Kast, J., Wilm, M., Mattaj, I. W. and Ohno, M. A compartmentalized phosphorylation/dephosphorylation system that regulates U snRNA export from the nucleus. *Mol. Cell. Biol.* 28, 487-97, 2008. 査読有.

〔学会発表〕（計 60 件中 4 件記載）

McCloskey, A., Taniguchi, I. and Ohno, M. : HnRNPC1/C2 tetramer measures RNA length prior to RNA export from the nucleus. 15th annual Meeting of the RNA Society. Jun 22-26, 2010.

Ohno, M. : A mechanism to measure RNA length prior to RNA export from the nucleus. 19th CDB Meeting. May 10-12, 2010.

Kitabatake, M., Fujii, K., Sakata, T. and Ohno, M. : A role for ubiquitin in the clearance of nonfunctional rRNAs. 14th annual Meeting of the RNA Society. May 26-31, 2009.

Ohno, M. : Regulations of nucleocytoplasmic RNA distribution. NAIST Global COE Symposium on Cell Signaling. November 13-14, 2008.

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

特になし。