

【基盤研究(S)】

総合系（複合領域）



研究課題名 人工 RNP ナノシステムを活用した細胞プログラミング技術の創出

京都大学・iPS細胞研究所・教授

さいとう ひろひで
齊藤 博英

研究課題番号： 15H05722 研究者番号：20423014

研究分野： 複合領域

キーワード： 機能性 RNA、生体内機能発現、合成生物学、発生分化、再生医療

【研究の背景・目的】

RNA-タンパク質複合体(RNP)は、生命進化の初期から現在に至るまで、生命システムの形成において最も重要な機能を担う生体分子複合体の一つと捉えられる。この RNP からなる分子複合体や遺伝子発現制御システムを、分子デザイン技術や実験進化技術を用いて自在に創出することができれば、生命科学の基礎研究や医療応用研究を革新させることが可能になると期待できる。

本研究では、研究代表者らが開発した RNP を基盤とする分子デザインや遺伝子操作の基礎技術を統合・発展させ、これまで達成が不可能であった、細胞内状態に応じた精密かつ自律的な細胞運命の制御（細胞プログラミング）を可能にする人工 RNP ナノシステムを創出する。

この目的を達成するため、以下 3 つの研究課題を設定した。①標的哺乳類細胞の選別・運命制御法の開発、②細胞内タンパク質の空間配置を制御する人工 RNA ナノ構造体の設計と構築、③生細胞内における人工 RNP システムの実験進化系の創出。以上 3 つの課題を達成することで、分子デザイン・実験進化技術を活用した人工 RNP システムを構築し、細胞内状態に応じた遺伝子操作・細胞運命制御技術を確認することを目指す。

【研究の方法】

①標的哺乳類細胞の選別・運命制御法の開発：幹細胞を活用した再生医療分野を加速するためには、幹細胞から分化した標的の細胞を安全かつ精密に選別し、不必要な細胞を自動的に除去する技術が重要となる。そのため、細胞内状態を検知する RNA スイッチ及び RNA 人工回路を構築し、標的細胞を含む細胞集団に導入することで、この課題を達成する。

②機能性人工 RNP ナノ構造体の設計と構築：細胞内タンパク質の集積を制御するために、人工 RNA ナノ構造体を哺乳類細胞内で構築する。研究代表者らは最近、RNA とタンパク質からなるナノ構造体(RNP ナノ三角形)を分子デザインにより設計し、実際に構築することに成功している。この RNP 分子デザイン技術を拡張することで、細胞内で機能する RNP ナノマシンの創出に挑戦する。

③細胞内 RNP システム進化系の創出：任意の標的因子の発現に応じた遺伝子操作を実現するためには、任意の標的因子に結合する RNA 配列を

取得することが重要となる。本課題では、任意の標的タンパク質と特異的に結合し、目的遺伝子（細胞死誘導因子など）の発現を特異的に制御できる人工 RNA システムを実験進化により取得できる新技術を開発する。

上記 3 つの研究課題を通じて、RNA とタンパク質の相互作用を自在に分子デザイン・実験進化させることで、標的細胞の運命を、安全、精密、自律的に制御する新技術を開発し、人工 RNP を活用した細胞プログラミング技術を確認する。

【期待される成果と意義】

細胞の運命を個々の細胞内環境に応じて自在にプログラムできる新技術が開発できれば、生命システム構築原理の理解につながり、新しい生命科学分野を切り拓くことができる。また、幹細胞から分化した様々な目的の細胞を安全かつ精密に創出することができれば、細胞治療等の再生医療分野や、創薬分野の発展に大きく貢献することができる。本研究により、ナノサイズの人工 RNA を活用した細胞プログラムの手法を確認することで、生命科学、幹細胞分野の基礎研究と応用研究を加速することが期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Kenji Miki, Kei Endo,..., *Hiroyuki Saito, and *Yoshinori Yoshida. "Efficient Detection and Purification of Cell Populations Using Synthetic MicroRNA Switches". *Cell Stem Cell*, 16, 699-711 (2015)
- Eriko Osada, Yuki Suzuki, Kumi Hidaka, Hirohisa Ohno, Hiroshi Sugiyama, Masayuki Endo, and *Hiroyuki Saito, "Engineering RNA-protein complexes with different shapes for imaging and therapeutic applications". *ACS Nano*, 8130-8140 (2014)

【研究期間と研究経費】

平成 27 年度-31 年度 124,800 千円

【ホームページ等】

<http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/saito/hsaito-g@cira.kyoto-u.ac.jp>