



報道機関各位

東京工業大学広報センター長
大谷 清

転写時の RNA の長さを制御する仕組みが明らかに

—がん化のメカニズム解明につながると期待—

【概要】

東京工業大学大学院生命理工学研究科の山口雄輝教授と山本淳一研究員らは、遺伝子 (DNA、デオキシリボ核酸) から作られる RNA (リボ核酸) の長さを、RNA ポリメラーゼ II (用語 1) に結合する「NELF」というタンパク質が制御していることを突き止めた。遺伝子発現のエンジンともいえる RNA ポリメラーゼ II に NELF が直接作用して、RNA の長さを適切にコントロールする仕組みを発見したもので、学術的な意義だけでなく、がん化の仕組みの解明につながると期待される。

NELF の働きを人為的に阻害すると、snRNA (用語 2) やヒストンメッセンジャーRNA (用語 3) といった本来は短い RNA が適切なプロセッシング (加工・処理) を受けず、異常に長い RNA が作られるようになる。その結果、機能的に重要な snRNA やヒストン (用語 4) が働けなくなり、細胞は増殖できなくなることが分かった。

RNA ポリメラーゼ II という酵素は遺伝子から RNA を写し取る (転写)。従来は、どこからどこまでが遺伝子で、どこからどこまでを RNA に写し取るべきかという情報は DNA の塩基配列に刻み込まれており、RNA ポリメラーゼ II は正確に転写を行なうと考えられていた。

この成果は 6 月 27 日 (英国時間) に英科学誌「ネイチャーコミュニケーションズ (Nature Communications=Nature の姉妹誌)」に掲載される。

● 研究の背景

RNA ポリメラーゼ II という酵素は DNA から RNA を写し取る。これを転写と呼ぶ。DNA のどこからどこまでが遺伝子で、どこからどこまでを RNA に写し取るべきかはあらかじめ決まっている。転写は開始 (RNA を作り始める段階)、伸長 (RNA を伸ばす段階)、終結 (RNA 合成をやめる段階) という 3 段階 (図 1) からなるが、転写を開始する位置はプロモーターと呼ばれる塩基配列によって厳密に決まっており、プロモーターに RNA ポリメラーゼ II といくつかのタンパク質が結合して転写が始まる。一方、転写の終結は「3' プロセッシング」

(用語5) という RNA の末端を作り出す反応に伴って起こり、やはり厳密に位置が決まっている。

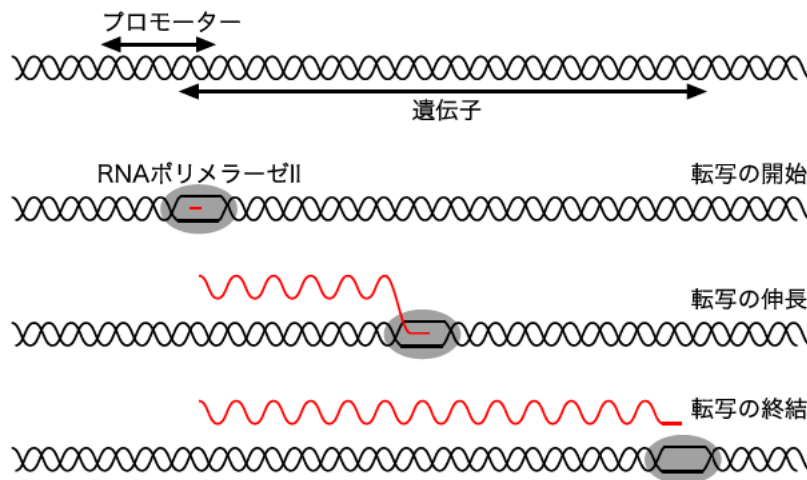


図 1. 転写の開始、伸長、終結

ところで、3' プロセッシングには以下の 3 種類の経路が存在する。

- ① 大部分の遺伝子のメッセンジャーRNA に起こるポリ A (用語5) 付加経路。
- ② 一部の遺伝子 (ヒストン遺伝子) のメッセンジャーRNA に起こる経路。
- ③ 低分子核内 RNA (snRNA) に起こる経路。

大部分の遺伝子から作られるメッセンジャーRNA は非常に長いですが、このときは①のプロセッシング反応が起こり、メッセンジャーRNA の末端に、元々の DNA 配列にはないポリ A という配列が付加される (図 2)。それに対し、ヒストンという遺伝子からやや短いメッセンジャーRNA が作られるときは②のプロセッシング反応が起こる。

一方、snRNA はその名のとおりに短い RNA であり、転写が始まって間もなく③のプロセッシング反応が起こって転写はすぐに終結する。このように、遺伝子ごとに異なるプロセッシング経路が適切に選ばれ、適切な長さの RNA が作り出されることが知られている。しかし、遺伝子ごとに適切なプロセッシング経路が選ばれる仕組み (たとえば snRNA を転写したときに①のポリ A 付加経路が間違っ選ばれ、異常に長い snRNA ができてしまうことを防ぐ仕組み) は分かっていなかった。

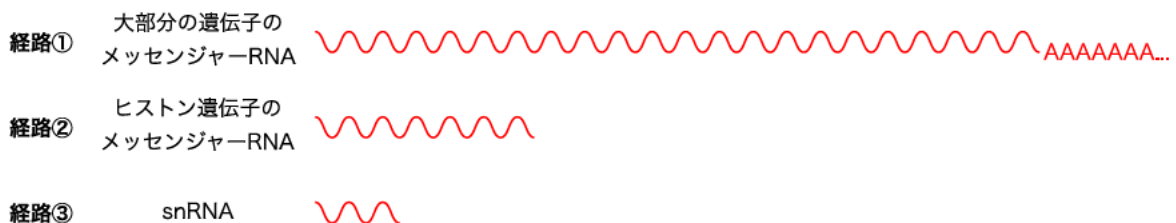


図 2. RNA ポリメラーゼ II によって作られる 3 種類の RNA

● 本研究で得られた結果・知見

山口教授らは、RNA ポリメラーゼ II と結合する NELF というタンパク質が、プロセシングの経路を選択する司令塔として働いていることを発見した（図 3）。NELF が働かないように遺伝子を操作したヒトの細胞では、snRNA の転写が本来止まるべきところで止まらず、①のプロセシング経路が選ばれて、異常に長くポリ A 付加された snRNA が作られていた。

同様に、ヒストン遺伝子の転写も本来止まるべきところで止まらず、異常に長くポリ A 付加されたメッセンジャーRNA が作られていた。このように不適切なプロセシングを受けた RNA は本来の機能を果たすことができない。その結果、機能的に重要な snRNA やヒストンが働けなくなり、細胞は増殖できなくなる。

以上をまとめると、NELF は短い RNA が作られるべきときに②や③の経路が進む手助けをし、反対に①の経路を妨げていることが分かった。NELF は転写が始まった直後は RNA ポリメラーゼ II と結合しているが、しばらくすると RNA ポリメラーゼ II から外れてしまい、NELF の作用は長く続かない。そのため、長いメッセンジャーRNA が作られる際には、①のプロセシング反応は NELF によって阻害されることなく進行する。こうした仕組みのおかげで、遺伝子ごとに①②③いずれかのプロセシング経路が正しく選ばれ、適切な長さの RNA が作られる。

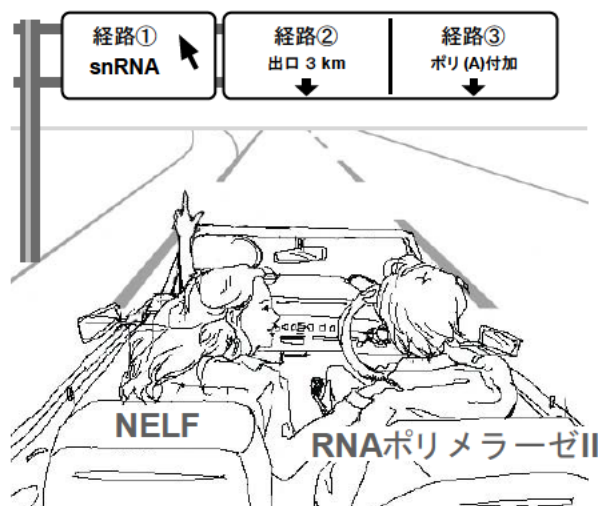


図 3. NELF はプロセシングの経路の選択に関わっている

研究の今後の展開・波及効果

遺伝子発現のエンジンともいえる RNA ポリメラーゼ II に直接作用して、作られる RNA の長さを適切にコントロールする仕組みの発見は、学術的に意義深い。

NELF は snRNA やヒストンメッセンジャーRNA の長さを制御していることが今回、示されたが、NELF はその他の多くのメッセンジャーRNA の長さも制御している可能性が高い。がん化した細胞ではメッセンジャーRNA の長さが短くなる傾向があることが、最近のいくつかの研究から示されており、今回の発見は、がん化の仕組みの解明につながることを期待される。

【用語説明】

1. RNA ポリメラーゼ II : 遺伝子発現のエンジンともいえる酵素で、細胞内の遺伝子の大部分がこの酵素によって RNA へと写し取られる。

2. snRNA : メッセンジャーRNA とは異なりタンパク質の情報を持たず、RNA として機能している。細胞の核内で起こるスプライシングという反応 (メッセンジャーRNA の中からタンパク質を作るのに邪魔な配列を取り除く反応) に関わっている。

3. メッセンジャーRNA : 遺伝子→メッセンジャーRNA→タンパク質、という有名なセントラルドグマに登場する RNA の一種。タンパク質のアミノ酸配列に関する情報を含んでおり、遺伝子からタンパク質が作られる過程の中間体として機能する。

4. ヒストン : 1メートルにおよぶ紐状のゲノム DNA を、十万分の一以下の大きさの細胞の核内に収納するのに必要なタンパク質。ヒストンタンパク質はヒストンメッセンジャーRNA から作られる。

5. 3' プロセッシング : 転写されたばかりの RNA は「未熟」であり、プロセッシング (加工・処理) という過程を経て「成熟」し、機能を発揮できるようになる。プロセッシングの一種である 3' プロセッシングは RNA の末端を正確に作り出す反応であり、RNA の長さを決めるといった重要な役割を果たしている。大部分のメッセンジャーRNA の末端には、3' プロセッシングによってポリ A というアデニン塩基が数十~数百個連続した配列が付加される。

【本成果の発表先と発表日】

発表先 : Nature Communications

発表日 : 2014 年 6 月 27 日

論文名 : DSIF and NELF interact with Integrator to specify the correct post-transcriptional fate of snRNA genes

著者 : Junichi Yamamoto, Yuri Hagiwara, Kunitoshi Chiba, Tomoyasu Isobe, Takashi Narita, Hiroshi Handa, Yuki Yamaguchi

【お問い合わせ先】

山口 雄輝 (やまぐち ゆうき)

東京工業大学 大学院生命理工学研究科 生命情報専攻 教授

Email: yyamaguc@bio.titech.ac.jp

Tel: 045-924-5798, Fax: 045-924-5834