



泊 幸秀 教授
Yukihide Tomari

研究分野：生化学・分子生物学・RNA生物学

研究内容：私たちの細胞の中では、遺伝情報であるDNAから数多くのRNAが転写されています。最近の研究により、これらのうちの多くはタンパク質の設計図としては働かないRNA（非コードRNA）であることが知られるようになりました。私たちは、謎に包まれている非コードRNAがどのような分子メカニズムで働いているのかを研究しています。

2003年 マサチューセッツ州立大学医学部 博士研究員
2006年 東京大学 分子細胞生物学研究所 RNA機能研究分野 講師
東京大学大学院 新領域創成科学研究科 メディカルゲノム専攻 講師
2006~2010年 科学技術振興機構 さきがけ研究者 (兼任)

2009年 同 准教授
2013年 同 教授

小さなRNAが働くしくみ

RISC：RNAサイレンシングの中核複合体

非コードRNAの中でも、small interfering RNA (siRNA) やmicroRNAなどの20~30塩基程度の小分子RNAが、RNAサイレンシングという現象を引き起こし、DNA→RNA→タンパク質というセントラルドグマの様々な段階を調節することにより、発生や癌化などの重要な生物学的現象を巧妙に制御していることが、近年急速に明らかになってきています。その一方で、「RNAサイレンシングはどのようなしくみで起こるのか」という根本的な問いに対しては、未だに多くのブラックボックスが残されています。その大きな理由として、小分子RNAは単独ではたらくのではなく、RISC (RNA-induced silencing complex) と呼ばれるRNA-タンパク質複合体を形成して初めて機能を発揮できる、と言う点が挙げられます (図1)。すなわち、小分子RNAによる遺伝子発現制御のメカニズムを理解するためには、小分子RNAそのものの解析だけでは不十分であり、RISCを構成するタンパク質と、RISCが正しく組み立てられる過程の理解が必要不可欠であると言えます。私たちの研究室では、RISCに焦点を当てることにより、小分子RNAが働くしくみを明らかにしようとしています。

RISCはどのようにして組み立てられるのか

siRNAやmicroRNAは、RNaseIII酵素による切断を受け、二本鎖RNAとして作り出されます。これらの小分子RNA二本鎖は、二本鎖のままRISCのコアタンパク質であるArgonaute (Ago) に取り込まれます。引き続き、二本のRNA鎖が引きはがされ、片方の鎖のみがAgoに残ることにより、標的mRNAを認識できる成熟体RISCが完成します。興味深いことに、Agoへの二本鎖RNAの取り込み—見かけ上はAgoとRNAが単に結合するだけの反応—にはエネルギーであるATPが必須であるのに対し、Ago内での二本鎖RNAの引きはがし—20個程度の塩基対がこわされる反応—はATPを必要としません。

私たちは最近、Hsc70/Hsp90を中心とする分子シャペロンマシナリーが、Agoへの二本鎖RNAの取り込みに必要であることを見いだしました。これは、かさ高い小分子RNA二本鎖を取り込むためには、Agoのダイナミックな構造変化が必要であり、シャペロン装置がATPを消費することによってその構造変化を媒介していることを示唆しています (図2)。

本講演では、RISC形成の原動力としての分子シャペロンの役割に注目しながら、現在明らかになっているRISC形成過程の全体像について概説したいと思います。

図1

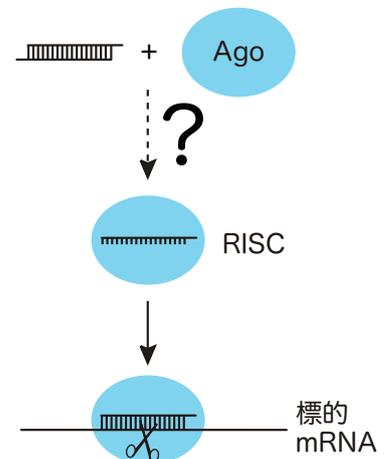


図2

