
核の中でRNA上に刻まれる分子記憶の解明

課題番号：14380327

平成14年度～平成15年度 科学研究費補助金(基盤研究(B)(2)) 研究成果報告書

平成16年3月

研究代表者

大野 睦人

(京都大学ウイルス研究所・教授)

は し が き

リボソーム RNA (rRNA)、転移 RNA (tRNA)、ウラシル配列に富む核内低分子 RNA (UsnRNA)、メッセンジャー RNA (mRNA) など様々な種類の RNA 種はそれぞれに特異的な輸送因子群によって核外輸送される。つまり、RNA の核外輸送は多様ではあるけれども、異なる RNA 種はそれぞれしっかりした自己同一性を持って輸送されているわけである。これらの異なる RNA 種がどのようにして特異的な輸送因子群によって識別され得るのかということ、非常に興味深い問題であり、それが本研究の中心的課題である。

mRNA の自己同一性を規定する信号配列を探索する目的で、キイロショウジョウバエの fushitarazu 遺伝子のイントロンを UsnRNA の一種である U1snRNA に挿入したところ、スプライシングを受けた U1snRNA の核外輸送経路が UsnRNA の核外輸送因子のひとつである CRM1 に依存しなくなることを、アフリカツメガエルの卵母細胞への微量注入の系を用いて発見した。続いて、既知の UsnRNA 核外輸送因子 (PHAX, RanGTP) や mRNA 核外輸送因子 (TAP) の要求性を調べることにより、スプライシングを受けた U1snRNA の核外輸送経路が mRNA のそれに切り替わることを証明した。さらに、ヒト β グロビン遺伝子やアデノウイルス由来のイントロンを用いた場合でも同様の結果が見られることを確認し、この現象の一般性を確認した。

興味深い事に、スプライシングを受けて細胞質に輸送された U1snRNA は、通常の UsnRNA がたどるべき運命である「核への逆輸送」が阻害されるということが分かった。スプライシングを受けて核外輸送された U1RNA の「核への逆輸送」が何故阻害されるのかについての手がかりを得るために、U1RNA の「核への逆輸送」のどのステップが阻害されているのかを次に調べた。その結果、RNA 逆輸送の前提条件である Sm 蛋白質の RNA への結合や、それに続くキャップ構造の過剰メチル化などのステップは正常に起こっている事が分かった。さらに、逆輸送の最終ステップで過剰メチル化されたキャップ構造に特異的に結合する輸送因子である Snurportin1 も正常に結合している事も示唆された。これらの結果より、逆輸送の阻害は輸送メカニズムの不具合であるとは考えがたい。むしろ U1RNA が細胞質に係留されてしまっている事が原因である事が強く示唆された。

以上の結果は、mRNA 型のイントロンが mRNA の核外輸送における身分証明書の特徴 (ID) として機能していること、さらに、一旦付加された ID は RNA が細胞質に輸送された後も生きていて、RNA の運命に影響を与えることを意味しており、mRNA の身分証明過程の重要な一端が本研究により明らかになった。

研究組織

研究代表者： 大野 睦人 (京都大学ウイルス研究所 教授)

交付決定額(配分額)

(金額単位：千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 14 年度	9,100	0	9,100
平成 15 年度	7,900	0	7,900
総計	17,000	0	17,000

研究発表

(1) 学会誌等

- Mutsuhito Ohno, Alexandra Segref, Scott Kuersten, and Iain W. Mattaj, Identity elements used in export of mRNAs, Molecular Cell, Vol. 9, March 2002
- 大野睦人、RNA核外輸送を介した核と細胞質間の機能的ネットワーク 実験医学、Vol. 20、2002年7月号
- 片岡直行、大野睦人、RNA輸送、わかる実験医学シリーズ「細胞内輸送がわかる」、2002年
- 大野睦人、核外輸送におけるRNAの身分証明、蛋白質核酸酵素・増刊「RNAの細胞生物学」、Vol. 48 No. 4、2003
- 馬淵直人、大野睦人、RNAの核外輸送と品質管理、実験医学・増刊「細胞内輸送研究の最前線」、Vol. 21 No. 14、2003
- (投稿中) Kaoru Masuyama, Ichiro Tachiguchi, Naoyuki Kataoka and Mutsuhito Ohno、RNA length defines RNA export pathway、Genes & Development

(2) 口頭発表

- 増山郁、大野睦人、RNA length defines RNA export pathways、東アジアシンポジウム 2003年11月19日
- 大野睦人、RNA length defines RNA export pathways、国際シンポジウム「RNA研究のフロンティア」、2003年11月25日
- 片岡直行、大野睦人、Isolation of the post-splicing intron-protein complex、国際シンポジウム「RNA研究のフロンティア」2003年11月24日

- 増山郁、大野睦人、RNA length determines the RNP composition of exporting RNAs、国際シンポジウム「RNA研究のフロンティア」2003年11月24日
- 福家浩之、大野睦人、Analysis of nuclear export of RNAs transcribed by different classes of RNA polymerases、国際シンポジウム「RNA研究のフロンティア」2003年11月24日
- 谷口一郎、大野睦人、Identification of the factors that define RNA export pathway、国際シンポジウム「RNA研究のフロンティア」2003年11月24日
- 大野睦人、核外輸送におけるRNAの身分証明、理化学研究所井川特別研究室開設3周年記念シンポジウム、2004年4月23日

(3) 出版物

M. Fornerod and M. Ohno, Nuclear Transport,
K. Weis Ed. (Springer-Verlag), 2002

研究成果による工業所有権の出願・取得状況
なし