



平成 23 年 2 月 12 日
筑 波 大 学

不要な mRNA を選択的に分解するしくみを解明 - 医療応用への新規基盤をめざす -

<概要>

真核生物の遺伝子の発現は、DNA のもつ遺伝情報をメッセンジャーRNA (mRNA) に写し取る転写の段階だけでなく、転写の結果つくられた mRNA 自体に対しても様々な制御がなされています。例えば、mRNA を細胞内の特定の場所に引き留めておくことや、正確につくられなかった mRNA を素早く分解するようなことが知られています。

筑波大学大学院生命環境科学研究科の杉山智康助教らは、モデル実験生物の一つである分裂酵母（注1）を実験対象に用いて、減数分裂期に特異的に発現する mRNA の分解に必要な不可欠なタンパク質 Red1 を新たに発見し、これまで詳細な機構が不明であった減数分裂期 mRNA 分解機構のしくみを解明しました。

このような研究成果は、減数分裂期 mRNA 分解機構の理解を深めると同時に、他の高等生物においても同様のシステム、すなわち mRNA 分解による分化抑制機構の存在を示唆するものといえます。

本研究は、（独）科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業 個人型研究（さきがけ）の「RNA と生体機能」研究領域（研究総括：（財）微生物化学研究会 微生物化学研究所 野本 明男 所長）における研究課題「RNA による染色体分配制御機構の解析」（研究代表者：杉山 智康）の一環として行われました。また本研究は、文部学省科学研究費・科学技術振興調整費、住友財団基礎化学研究助成の助成も受けています。

本研究成果は、2011年2月11日（英国時間午後3時＝日本時間12日午前零時）に科学誌「The EMBO Journal」のオンライン速報版で公開されました。

<研究の背景>

減数分裂は、接合あるいは受精に先立ち正しく染色体数を半減させると同時に、相同染色体間に高頻度の組換えを誘発して遺伝情報の交換・多様性をもたらす極めて重要なステップになっています。したがって、減数分裂機構の解明は、生殖細胞あるいは配偶子（注2）の形成不全や染色体異常などの疾病を理解するために不可欠な課題となっています。しかしながら、減数分裂については、そのメカニズムが複雑なことや、高等生物では生殖細胞というごく一部の細胞でしか起こらないことから、その解明は体細胞分裂と比較し未解の点が多く残されているのが現状です。

我々はモデル真核生物の一つである分裂酵母を用い、遺伝子発現制御機構の解明に取り組んでいます。分裂酵母における性分化、つまり減数分裂の開始および実行に必要な遺伝子群の mRNA（減数分裂期 mRNA）は、通常の増殖状態では殆ど存在していません。以前は、このような低レベルの発現状態は転写を行わせないことによってなされ

ていると考えられていました。しかし、減数分裂期mRNAは増殖期にも転写されているにもかかわらず、積極的に分解されていることが近年報告されました。この分解機構には減数分裂期mRNA上に存在するDSRと名付けられた特殊な分解シグナル（注3）とMmi1と呼ばれるRNA結合タンパク質（注4）が必要であることが分かっていたが、詳細なメカニズムは不明でした。

<研究の内容>

今回我々は、核内でドット状の構造体を形成する新規因子Red1の機能解析から、以下の成果を得ました。

1. Red1遺伝子を欠損した分裂酵母は、増殖速度が低下していました。また、減数分裂を誘導しても接合（注5）や配偶子の形成能が低下していました。
2. Red1遺伝子を欠損させた分裂酵母は、増殖中にもかかわらず多くの減数分裂期mRNAが細胞内に蓄積してしまうようになっていました。
3. Red1タンパク質は、Mmi1タンパク質やmRNAにポリA鎖（注6）を付加する酵素Pla1などと物理的に相互作用するとともに、これらのタンパク質群は核内でドット状に共局在していた（図1）。
4. Red1タンパク質は、DSRを含むmRNAの分解を促進する（Red1あり：半減期（注7）〜5分；Red1なし：半減期30分以上）。
5. 減数分裂を誘導すると、核内のRed1ドットは消失するが、減数分裂が完了した後は配偶子で増殖期と同じように、核内でドットを形成した（図2）。このような局在様式を示すタンパク質はこれまで知られていなかった。

以上から、次の様な結論が導かれた。

1. 減数分裂期遺伝子が発現してしまうと細胞増殖に有害であるため、増殖期にはこれらの発現が厳密に抑制されなければならない。
2. 減数分裂を正常に開始・完了させるには、減数分裂期mRNAが発現すればよいのではなく、秩序だって発現していくことが必要不可欠である。
3. 増殖期に減数分裂期mRNAが存在しないようにするためには、遺伝子の転写を開始させないようにするだけでは不完全で、これらmRNAをRed1やMmi1の働きによって選択的に分解することも必須である（図3）。
4. 減数分裂が始まると、Red1の特徴的な局在は消失する。この結果、選択的mRNA除去機構が働かなくなり、減数分裂期mRNAは分解されずに発現するようになる予想される（図3）。

<今後の展開>

1. Red1およびMmi1は高等生物にも保存されたタンパク質であるため、同様の減数分裂期mRNA除去機構があると考えられる。実際、線虫では体細胞において生殖細胞特異的な遺伝子が発現してしまう現象が知られている。今後、様々な生物において、mRNA分解による分化抑制機構の存在を明らかにすることや、それらの理解が進むことが期待される。
2. mRNA分解による分化を抑制するということが、性分化のみならず他の分化（神経に分化する）をも抑制する可能性も考えられる。iPS細胞などのように、異なる細胞に分化する能力を持つ細胞は、分化能をもつということと同様に、分化すべき時までは分化しないという能力を持つ必要もあることが予想される。このように、様々な分化の抑制に、mRNA分解が関与するかどうかを明らかにしていきたい。
3. カポジ肉腫関連ウイルス (KSHV, 注8) は宿主の攻撃から逃れるために、宿主のmRNAを分解するシステムをもっている。このmRNA分解機構とDSRによるmRNA分解機構には共通点がいくつも存在する。したがって、本研究を発展させることで、KSHVに対する治療法の手がかりが得られる可能性も考えられる。

<参考図>

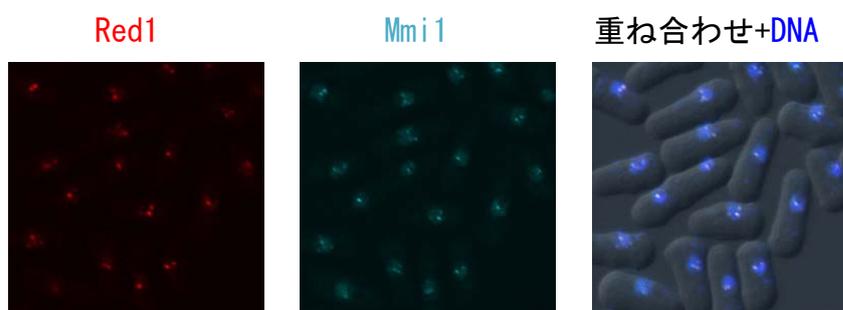


図1 Red1はMmi1と同じようにドット状で存在する
Red1とMmi1にそれぞれ異なる蛍光を発するタンパク質を融合させそれぞれの局在を観察した。DNAを青く染色している。

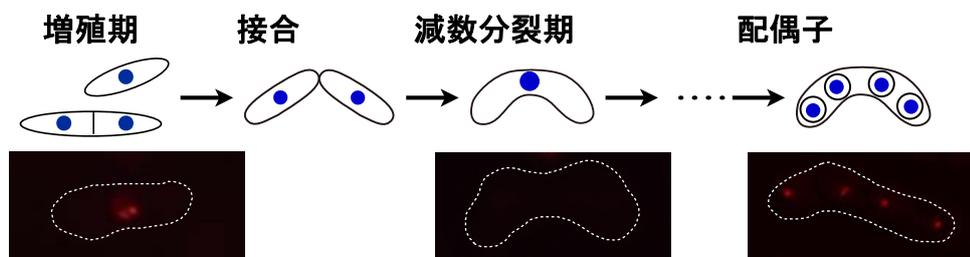


図2 Red1の局在の変化
Red1に赤色の蛍光を発するタンパク質を付加し、その局在を増殖期、減数分裂期、配偶子の各段階で観察した。Red1の局在は減数分裂期 mRNAが発現する時期には消失していた。

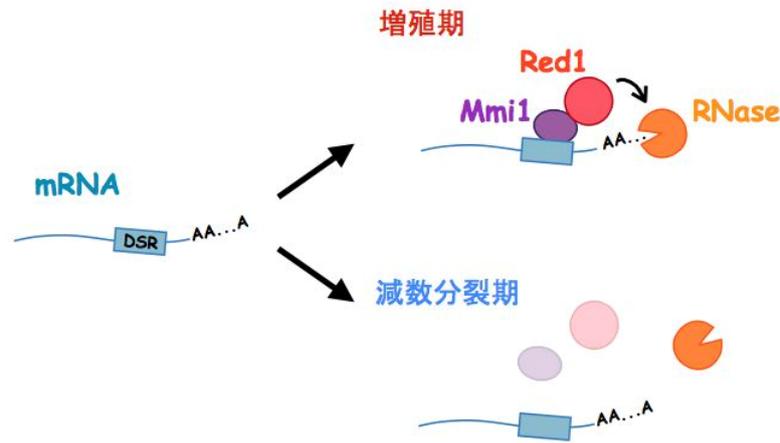


図3 減数分裂期 mRNA 分解のモデル

DSR を含む mRNA は、増殖期には Red1 や Mmi1 の働きにより、RNA 分解装置 (RNase) により除去される。一方、減数分裂期には Red1 および Mmi1 の機能が阻害され、その結果、mRNA は分解されずにタンパク質を合成するために利用される。

<用語解説>

(注1) 分裂酵母：実験的に用いられている酵母は、その増殖型式によって出芽酵母 (パン酵母) と分裂酵母に分けられる。分裂酵母はヒトの細胞と同じように分裂して増殖する。いずれの酵母も真核生物のモデル生物として古くから用いられている。

(注2) 配偶子：高等動物の卵や精子のように、受精あるいは接合によって個体発生の元となる細胞を生み出す生殖細胞のこと。

(注3) DSR : determinant of selective removal と呼ばれる mRNA 上の領域。DSR を含む mRNA を不安定化させる機能を持っているが、特定の配列や構造、長さなどは一切不明である。

(注4) Mmi1 : 減数分裂に必要とされる mRNA を増殖中の細胞から取り除くのに必須なタンパク質。mRNA の DSR 領域に直接結合する能力を持っている。

(注5) 接合：減数分裂に先立ち、異なる性別 (プラスとマイナス) の分裂酵母が融合する過程のこと。接合した後、減数分裂を開始する。

(注6) ポリ A 鎖：通常 mRNA の末端には、100 から 200 程度 A が連続する配列が付加される。これをポリ A 鎖と呼んでいる。ポリ A 鎖が存在することで、mRNA は安定化させることや、mRNA から効率よくタンパク質を合成できるようにすることが知られている。またこれとは逆に、mRNA を含めた各種 RNA の分解を促進するような例も多く報告されている。

(注7) 半減期：ある一定量の RNA やタンパク質が、半分量に減少するのに必要な時間のこと。RNA の半減期は数分から 24 時間など、その時間は様々である。

(注8) カポジ肉腫関連ウイルス (Kaposi' s sarcoma-associated herpesvirus, KSHV) : ヘルペスウイルスに分類されるウイルスで、特に免疫機能が低下している患者において、カポジ肉腫と呼ばれるがんや、リンパ系で発生するがんの原因となることがある。現在、KSHV の増殖に対して直接作用する有効な薬は見つかっていない。

<論文名>

“Red1 Promotes the Elimination of Meiosis-Specific mRNAs in Vegetatively Growing Fission Yeast”

(分裂酵母 Red1 は増殖期における減数分裂期特異的 mRNA の除去を促進する)

<発表者>

筑波大学大学院生命環境科学研究科 助教

杉山 智康 (スギヤマ トモヤス)

<取材に関する窓口>

筑波大学 広報室

Tel : 029-853-2040 Fax : 029-853-2014