



ノンコーディング RNA による神経モデル細胞が増えない仕組みの発見

概要

九州大学大学院医学研究院の今村拓也准教授、星葉科大学先端生命科学研究センターの山本直樹特任助教らの研究グループは、九州大学大学院医学研究院の中島欽一教授、京都大学大学院理学研究科の阿形清和教授との共同研究により、ほ乳類神経モデル細胞を用いて、1,000 を超える遺伝子にプロモーターノンコーディング RNA (pancRNA) (※1) がペアとなって存在することを発見していましたが ([2015年2月5日付けプレスリリース参照](#))、これらは、エネルギーを供給されても細胞が増殖せずに安定的に維持されるメカニズムに必須であることを今回新たに発見しました。今後、動物組織や細胞の多様性を生み出し、維持するための基本メカニズムを解明する研究の促進、また、再生医療に役立つ細胞における遺伝子スイッチを ON・OFF の両面から制御する応用展開が期待されます。

本研究成果は、2016年3月4日(金)午前7時5分(英国時間)に、英国科学雑誌『Nucleic Acids Research』のオンライン版で掲載されました。

背景

神経細胞は増殖すると、回路に余分な電気信号が生まれてノイズとして働いてしまうため、増殖することはありません(図1)。神経細胞以外でも増殖が適切に制御されないと、がん化のリスクが亢進します。生物の設計図とも言われるゲノム DNA には、細胞の増殖制御プログラムが書き込まれており、タンパク質を作る命令を出す遺伝子の他にも、タンパク質にはならず RNA として機能を発揮する分子群を生み出す情報がコードされています。このような RNA はノン(タンパク質)コーディング RNA と呼ばれており、2006年には、米国の Craig Mello 博士と Andrew Fire 博士が、短い二本鎖 RNA (< 40 塩基)による遺伝子の抑制機構である「RNAi」の発見によりノーベル医学・生理学賞を受賞しています。2001年にヒトゲノム DNA の配列解読がなされて以来、ビッグデータ解析を基礎とした大規模 RNA 解読が進行しており、その過程において、短い二本鎖 RNA 以外にも多種多様なノンコーディング RNA が見つかってきています。

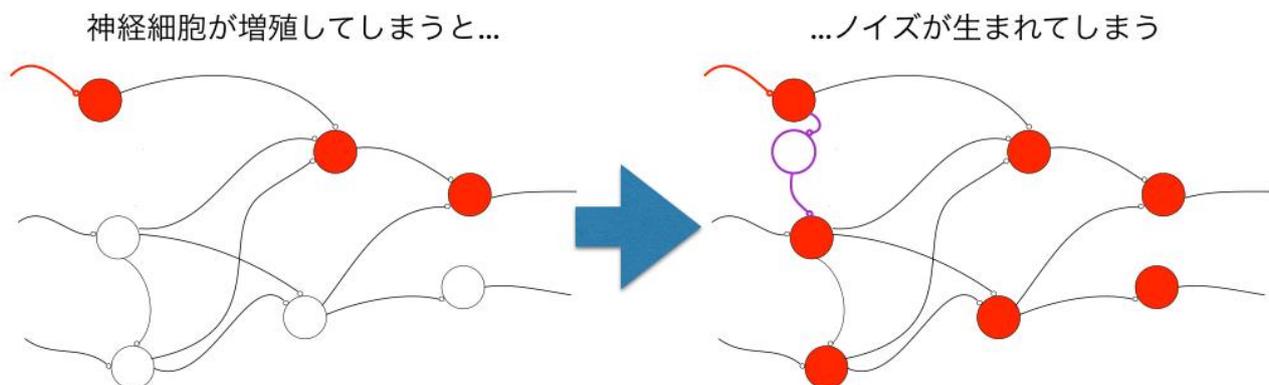


図1：神経伝達のモデル図。神経細胞が分裂してしまうと、新たに作られた細胞(図中に紫で表示)が神経伝達(図中に赤で表示)にノイズを生んでしまう。

■内 容

細胞の増殖には2つのステップがあり、ゲノムDNAを複製するステップ（S期）と、複製したゲノムDNAを等分に分配するステップ（M期）があります。これまで、神経細胞が増殖しないメカニズムの研究により、S期の制御が大事であることはよくわかっていました。今回、本研究グループは、神経モデル細胞であるラットPC12細胞（※2）を用いることで、M期の制御も同様に大事であることを明らかにしました（図2）。すなわち、S期だけではなく、M期にも制御メカニズムを働かせることで、神経細胞には二重の厳重なセキュリティがかけられていると考えられました。

pancRNAのそれぞれは、特定の遺伝子とペアで機能しうると考えられます。昨年、本研究グループは、pancRNAが遺伝子機能をONにするメカニズムに関与することで、ほ乳類個体発生のごく初期から機能していることを明らかにしていました（[2015年2月5日付けプレスリリース参照](#): 図3）。今回、同様のメカニズムが、上記の最終分化細胞の増殖制御にまで必須であることが新たに明らかとなりました。

pancRNAは、プロモーターと呼ばれる、遺伝子の発現制御に重要な働きを担うゲノム領域から生み出されます。これまで、両方向性プロモーターがcAMP（※3）刺激を感知する、いわばエネルギーセンサーとして遺伝子のスイッチON・OFF制御に働くことがわかっており、神経細胞の場合、このエネルギー感知メカニズムが細胞の最終分化に関与することが考えられました。今回、本研究グループによるRNAの大規模解析から、このタイプのエネルギーセンサーでも、一方がタンパク質を命令しないpancRNAで一方がタンパク質コード遺伝子というペアになっていることが大多数であることを発見しました（図4）。また、pancRNAの量を操作することで、エネルギー伝達物質がなくともエネルギーセンサー効果を再現することに成功しました。これにより、ノンコーディングRNAが短時間のエネルギー情報を長期間保持し、単一遺伝子レベルにてON・OFFを記憶させることが明らかになりました。

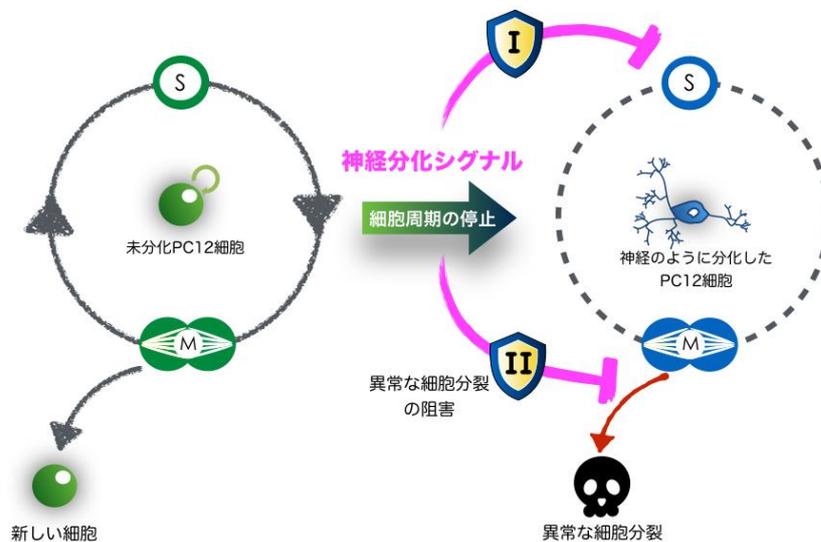


図2：神経モデル細胞の増殖抑制メカニズム。PC12細胞が神経のようになる前は無限に増殖できる。この細胞に神経栄養因子であるNGFを入れると細胞が分化を開始し、桃色で示した経路Iが働き、S期が阻害される。ここに、さらにcAMPと呼ばれるエネルギー伝達物質を添加すると、経路IIも阻害することにより、細胞分裂を完全に停止し、異常な細胞増殖を抑制できる。

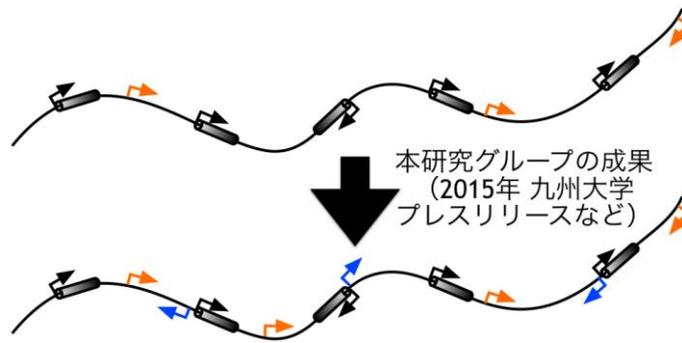


図 3 : ゲノムにコードされる pancRNA の発見。ゲノムには、矢印で示したタンパク質をコードする遺伝子以外にも、橙色で示したノンコーディング RNA がたくさん見つかってきていた。昨年までに、本研究グループは、次世代シーケンサー技術によるビッグデータ解析から、遺伝子とペアとなる pancRNA (図中の青矢印) を数千発見していた。

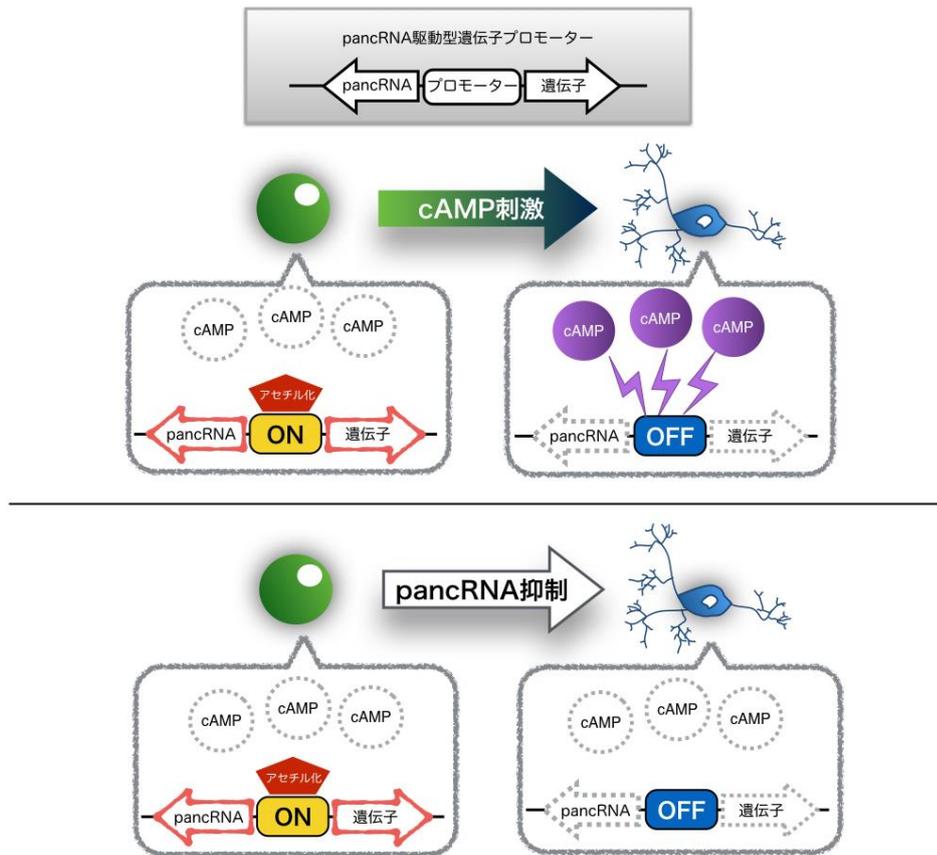


図 4 : pancRNA 操作による細胞分裂の制御。ゲノムには遺伝子がコードされており、その上流はプロモーターと呼ばれ、ヒストンアセチル化 (※4) などによる遺伝子発現調節が可能となっている。)

■効果

今回、pancRNA の量が異常になると、細胞増殖が制御できなくなりました。ヒトを含むほ乳動物には、神経細胞とは別に増殖できる細胞である神経幹細胞が存在し、これらがメタボリックな細胞外環境に応じて、増殖あるいは分化するという巧妙なしくみが働いています。生体において、統合的に組織修復を行う上では、神経細胞と神経幹細胞の両者の動作原理を理解し、安全性を考慮しながら細胞を適切に活用することが必須です。今回、機能性ノンコーディング RNA が、遺伝子機能抑制だけでなく遺伝子活性化に働くことを発見したことにより、今後、動物種を超えて神経の信号伝達の恒常性を保つための遺伝子のスイッチ ON・OFF を制御する研究展開が見込まれます。

■今後の展開

今後、動物組織や細胞の多様性を生み出し、そして維持するための基本メカニズムを解明する研究が促進されることが期待できます。また、再生医療に役立つ細胞における遺伝子スイッチを ON・OFF の両面から制御する応用展開が期待できます。

【論文】

著者：Naoki Yamamoto, Kiyokazu Agata, Kinichi Nakashima, Takuya Imamura

論文名：Bidirectional promoters link cAMP signaling with irreversible differentiation through promoter-associated noncoding RNA (pancRNA) expression in PC12 cells

掲載誌：Nucleic Acids Research オンライン版 doi: 10.1093/nar/gkw113

【本研究について】

本共同研究は、科学研究費補助金（基盤研究 B：研究代表者 今村拓也、グローバル COE プログラム「生物の多様性と進化研究のための拠点形成」：京都大学）からの研究費を受け、新学術領域研究「ゲノム支援」の支援課題の一部として行われました。

【用語解説】

(※1) プロモーターノンコーディング RNA (pancRNA) :
promoter-associated noncoding RNA の略称。プロモーターと呼ばれる、ゲノム上の遺伝子発現制御領域から作り出される。RNA の多くはタンパク質にデコードされることによりさまざまな生物機能に関わるが、pancRNA は RNA のまま遺伝子発現制御に関わる。

(※2) ラット PC12 細胞 :
ラット副腎髄質褐色細胞腫から 1975 年に樹立された細胞。神経成長因子によって長い神経線維を伸ばし、神経細胞に似た形態をとる。

(※3) cAMP :
サイクリック AMP の略。細胞は、ATP と呼ばれる物質を元にして、栄養素を取り込んでいる。ATP は一部が酵素反応により環状化し、cAMP に転換され、遺伝子発現パターン変化の開始反応に利用されている。

(※4) ヒストンアセチル化
ヒストンは、ゲノム DNA を小さい細胞の中に折りたたむために必須のタンパク質である。ヒストンはさまざまな化学修飾により制御されており、このうちヒストンがアセチル化されると、近傍の DNA 構造が緩み、遺伝子が発現しやすくなる。

【お問い合わせ】

大学院医学研究院 准教授 今村 拓也

電話：092-642-6196

FAX：092-642-6561

Mail：imamura@scb.med.kyushu-u.ac.jp