



## 特定遺伝子のスイッチ ON/OFF を制御する ノンコーディング RNA の新種「pancRNA」を発見！

### 概要

九州大学大学院医学研究院の今村拓也助教、京都大学大学院理学研究科大学院生（九州大学で研究指導中）の濱崎伸彦らの研究グループは、京都大学大学院理学研究科の阿形清和教授、九州大学大学院医学研究院の中島欽一教授らとの共同研究により、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（注1）がペアとなって存在していることを発見しました。

今回発見した研究グループが 1,000 個以上のノンコーディング RNA の新分類を「pancRNA」と名付けました。

本研究成果は、2015 年 1 月 29 日（木）午前 10 時（英国時間）に、英国科学雑誌「Development」のオンライン版に掲載されました。今後、3 月にプリント版（142 巻 5 号）に掲載される予定です。

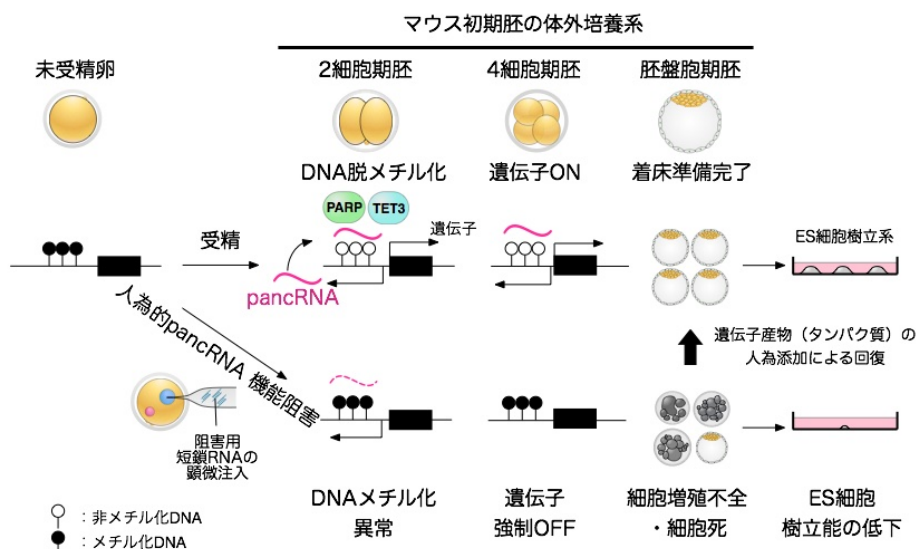
### 背景

生物の設計図とも言われるゲノム DNA には、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。

### 内容

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。これまで、遺伝子機能を OFF にするノンコーディング RNA はよく知られていました。しかし、pancRNA は、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が明らかになりました。

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。例えば、マウスのインターロイキン 17d (*Il17d*) 遺伝子(注2)のプロモーターには pancRNA である *pancIl17d* が存在し、*pancIl17d* は DNA 配列特異的に DNA メチル化(注3)の消去に関与することにより、*Il17d* 遺伝子そのものの発現上昇に寄与する機能があることが明らかとなりました(図)。



(図の説明)

ゲノムには遺伝子（黒ボックス）がコードされており、その上流はプロモーターと呼ばれ、DNA メチル化などによる遺伝子発現調節が可能となっている。遺伝子の一部はこのプロモーター部分から **pancRNA** が生み出されることにより、遺伝子発現を正に調節していることが分かった。**pancRNA** の機能阻害により遺伝子発現は **OFF** になり、胚にさまざまな異常が確認され、**ES** 細胞を含むいわゆる幹細胞が正常に機能しなくなる。このような異常は、**pancRNA** によって制御される遺伝子がコードするタンパク質を培養液中に添加することにより、回復させることができる。

## ■効果

今回、マウス初期胚は、**pancRNA** の機能を阻害すると、着床に至る前の段階で細胞が自滅する分子機構が駆動してしまうことにより生存できなくなりました。大多数の遺伝子セットは動物種を超えて共通に利用されていますが、遺伝子のスイッチ **ON/OFF** の様式には動物種差が多数認められます。様々な動物種から得られてきた細胞リソースを医療・農畜産応用に結びつける上で、動物種差を理解し、安全性を考慮しながら活用することが必須です。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発生の最初期から遺伝子活性化に働くことを発見した本研究成果により、動物種を超えて遺伝子のスイッチ **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す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： Nobuhiko Hamazaki, Masahiro Uesaka, Kinichi Nakashima, Kiyokazu Agata, Takuya Imamura

論文名： Gene activation-associated long noncoding RNAs function in mouse preimplantation development.

掲載誌： Development 142 巻 5 号 doi: 10.1242/dev.1169962015 (2015 年 3 月予定)

下記の URL よりオンライン版にアクセスできます：

<http://dev.biologists.org/content/early/2015/01/29/dev.116996.abstract>

## 【用語解説】

(注1) **pancRNA**

プロモーターノンコーディング RNA (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。

(注2) インターロイキン 17d 遺伝子

インターロイキンとは、発見当初、白血球から分泌され、細胞間コミュニケーションに機能する液性因子の総称として名付けられた。免疫系の賦活化に関係するものが多く、ヒト・マウスでは 40 種類以上の遺伝子が存在する。免疫系以外の細胞からの分泌も多数報告されており、多岐に渡る生理活性が認められている。このうち *Il17d* の機能に関する研究は少ないが、他のインターロイキン類の産生を促す可能性が指摘されている。

(注3) DNA メチル化

ゲノムを構成する塩基であるアデニン・グアニン・シトシン・チミンのうち、主にシトシンに起こる化学修飾の一つ。一般に、遺伝子発現制御領域において DNA メチル化が起こると、その遺伝子は発現が抑制される。DNA メチル化パターンは個々の細胞に固有のものであり、例えば iPS 細胞ではその元となる体細胞の DNA メチル化パターンを一部持ち越すことも知られていることから、DNA メチル化パターンを自在に制御することは極めて重要な課題である。

### **【本研究について】**

本共同研究は、科学研究費補助金（挑戦的萌芽研究・新学術領域研究「性差構築の分子基盤」公募研究：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。

#### **【お問い合わせ】**

大学院医学研究院 助教 今村 拓也

電話：092-642-6196

FAX：092-642-6561

Mail：imamura@scb.med.kyushu-u.ac.jp