

報道関係者各位

令和 6 年 (2024 年) 1 月 16 日

近畿大学

藤田医科大学

東京薬科大学

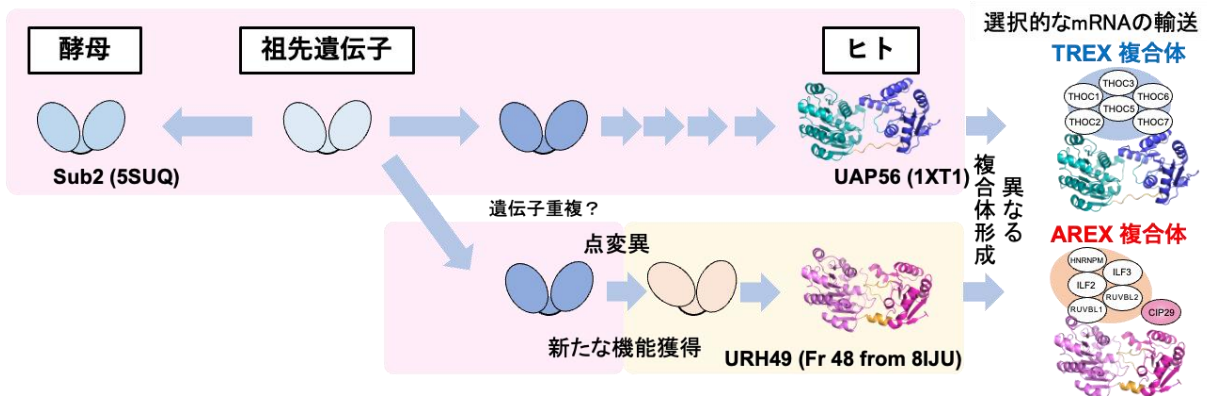
京都大学

mRNA^{※1} を核から細胞質へ輸送するバルク mRNA 輸送体^{※2} の構成因子を解明 がんの早期発見や予後の予測に役立つ可能性のある研究成果

近畿大学農学部 (奈良県奈良市) 食品栄養学科教授 増田誠司と、藤田医科大学医科学研究センター (愛知県豊明市) 助教・国立がん研究センター研究所 (東京都中央区) 研究員 藤田賢一、東京薬科大学生命科学部 (東京都八王子市) 教授 小島正樹、京都大学 (京都府京都市) 名誉教授 三上文三らによる研究グループは、遺伝子からタンパク質が合成される際に、mRNA を核から細胞質へと輸送するバルク mRNA 輸送体の複合体について分析し、未解明だった構成因子を新たに同定しました。また、2 種類ある複合体の機能分担についても解明しました。

バルク mRNA 輸送体の複合体構成因子は、いろいろながん細胞で高発現していることから、本研究成果は今後、がんの早期発見や予後の予測に役立つ可能性があります。

本件に関する論文が、令和 6 年 (2024 年) 1 月 15 日 (月) に、世界的に権威のある科学誌 "Nature Communications (ネイチャー コミュニケーションズ)" にオンライン掲載されました。



2 種類のバルク mRNA 輸送体の複合体

1. 本件のポイント

- ヒトのバルク mRNA 輸送体の 1 つである AREX 複合体の構成因子を新たに同定
- TREX 複合体と AREX 複合体は、中心構成因子の 1 アミノ酸の変異によって構造に違いが生じ、それぞれ特異的な mRNA 輸送に関わることを解明
- バルク mRNA 輸送体の複合体構成因子はいろいろながん細胞で高発現しているため、本研究成果はがんの早期発見や予後の予測に役立つ可能性がある

2. 本件の背景

ヒトの体を構成している細胞では、存在している部位に応じてさまざまなタンパク質が合成されます。ヒトを含む真核生物でタンパク質が合成される流れは、まず、核内において DNA から mRNA の前駆体が転写され、さまざまな修飾・加工の過程を経て成熟した mRNA となります。その後、mRNA がバルク mRNA 輸送体によって細胞質へと輸送され、タンパク質に翻訳されます。これまでに、ヒトのバルク mRNA 輸送体として、TRanscription-EXport (TREX) 複合体と Alternative mRNA-EXport (AREX) 複合体の 2 種類が発見されていますが、TREX 複合体の構成因子や機能等は先行研究によりすでに明らかになっています。一方、AREX 複合体は解明が進んでおらず、また、なぜバルク mRNA 輸送体が 2 種類存在するのかもわかっていません。

3. 本件の内容

研究グループは、本研究によって AREX 複合体の構成因子として、RUVBL1、RUVBL2、ILF2、ILF3、HNRNPM という 5 つの分子を新たに同定しました。

また、AREX 複合体の主要構成因子である URH49 の構造を解析しました。TREX 複合体と AREX 複合体はそれぞれ構成因子が異なりますが、URH49 と TREX 複合体の主要構成因子である UAP56 は、非常にアミノ酸配列が類似しています。そこで、URH49 と UAP56 を比較した結果、1 つのアミノ酸の変異により立体構造に違いが生じることを明らかにしました。さらに、2 つの複合体は、それぞれ特異的な mRNA 輸送に関わっていることも示しました。

4. 論文概要

掲載誌：Nature Communications (インパクトファクター：16.6@2022)

論文名：Structural differences between the closely related RNA helicases, UAP56 and URH49, fashion distinct functional apo-complexes (近縁の RNA ヘリカーゼ UP56 と URH49 の構造の違いによって、異なる機能的なアポ複合体が形成される)

著者：藤田賢一^{1,2,3*}、伊藤慶紗¹、入江みどり¹、原田光太郎¹、藤原奈央子¹、池田宥哉¹、吉岡英恵¹、山崎智弘¹、小島正樹⁴、三上文三^{5,6}、前田明²、増田誠司^{1,7,8,9,10*}

* 責任著者

所属：1 京都大学大学院生命科学研究科、2 藤田医科大学医科学研究センター、3 国立がん研究センター、4 東京薬科大学生命科学部、5 京大大学生存圏研究所、6 京都大学エネルギー理工学研究所、7 近畿大学農学部、8 近畿大学大学院農学研究科、9 近畿大学アグリ技術革新研究所、10 近畿大学アンチエンジニアリングセンター

論文掲載：<https://www.nature.com/articles/s41467-023-44217-8>

DOI：10.1038/s41467-023-44217-8

5. 研究の詳細

mRNA の転写・プロセッシング^{※3}・核外輸送過程はそれぞれ共役しており、この共役の鍵となるのが、進化的に保存されており、祖先からほぼ変化していないバルク mRNA 輸送体です。ヒトでは、RNA ヘリカーゼ^{※4}である UAP56 と URH49 が、TREX 複合体と AREX 複合体として知られる 2 種類のバルク mRNA 輸送体をそれぞれ形成し、その後、同様の複合体へと再構築されることによって、選択的な mRNA 核外輸送経路を形成しています。UAP56 と URH49 が属している RNA ヘリカーゼファミリーは、一般的にパートナータンパク質を介して核外に輸送する標的 RNA を認識します。しかし、AREX 複合体の構成因子は URH49 と CIP29 を除いては不明であり、また、UAP56 と URH49 は非常に類似した因子であるにもかかわらず別の複合体を形成するメカニズムも不明でした。

研究グループは、まず、AREX 複合体の新たな構成因子として RUVBL1、RUVBL2、ILF2、ILF3、HNRNPM を同定しました。また、URH49 の結晶構造解析を行い、すでに報告されている UAP56 と比較することで、構造の違いが 1 アミノ酸の変異に起因することを示しました。最後に、UAP56 と URH49 の共通の祖先遺伝子である Sub2 と比較することで、特異的な構造的・機能的多様化についての新たな洞察を得ました。

進化の過程で、UAP56 と URH49 の他にも多くの RNA 結合タンパク質が機能的に多様化し、統制された遺伝子発現を行うようになり、それらが生物の複雑さに貢献しています。UAP56 と URH49 に加えて、NXF、NXT、DDX19、SR タンパク質など、いくつかの重要な mRNA プロセッシングおよび核外輸送因子が、酵母からヒトへと進化的に多様化しており、そのなかのいくつかの因子は、起源となった遺伝子とは異なる標的特異性を獲得しています。しかし、こうした違いの背後にある分子メカニズムはほとんどわかっていません。mRNA プロセッシング・核外輸送関連タンパク質の多様化の生理的な意義がさらに解明されれば、ヒトにおける mRNA のプロセッシングと輸送を介した遺伝子発現のメカニズムがより精緻に明らかになると期待されます。

さらに、UAP56 と URH49 の機能的な仕組みとその違いを解明することは、高等生物における遺伝子制御の理解を深めるだけでなく、これら 2 つのヘリカーゼの異常によって起こるさまざまな疾患の理解にも重要であると推察されます。今回同定した AREX 複合体の新規構成因子を含めて、TREX 複合体の構成因子もさまざまながんを高発現や過剰発現が観察されています。このため、同様に AREX 複合体の構成因子ががんにおける遺伝子発現の重要な調節因子である可能性

があり、AREX 複合体の発現や活性を阻害する薬剤は、がん治療の標的となるケースも考えられます。実際、AREX 複合体の新規構成因子 ILF3 の阻害剤である YM155 や、RUVBL1 および RUVBL2 サブコンプレックスの阻害剤である CB-6644 は、抗がん活性を示すことが知られています。

6. 研究代表者コメント



増田 誠司（ますだ せいじ）

所 属：近畿大学農学部食品栄養学科、近畿大学大学院農学研究科、近畿大学アグリ技術革新研究所、近畿大学アンチエンジン
グセンター

職 位：教授

学 位：博士（農学）

コメント：進化に伴って、輸送する mRNA の種類や量が増加します。これに伴い、必要なすべての mRNA を効率よく細胞質へと輸送するシステムとして、2つの輸送体ができただと思います。これらの輸送体の構成因子は、正常な細胞でももちろん必要ですが、さまざまながんではそれらの発現がさらに亢進しているため、がんのマーカーや予後の予測に役立つ可能性があります。

7. 用語解説

- ※ 1 mRNA：RNA は DNA とよく似た化学構造を持つ物質（リボ核酸）で、DNA を鋳型として合成される。RNA のうち、タンパク質をコードするものを mRNA という。
- ※ 2 バルク mRNA 輸送体：転写されてプロセッシングを完了した成熟 mRNA は核から細胞質へと輸送されるが、その際 mRNA の種類に関わらず輸送するタイプの mRNA 輸送体のことを示す。
- ※ 3 プロセッシング：mRNA 前駆体が受ける修飾・加工のことで、キャッピング、スプライシング、ポリアデニル化といったものが挙げられる。
- ※ 4 RNA ヘリカーゼ：RNA の 2 次構造や RNA 二重鎖をほぐく活性をもつタンパク質の総称。