

ダイバーシティ事業 国際共同若手研究者養成プログラム  
報告書

報告日：2019年4月1日

|           |  |
|-----------|--|
| 派遣者所属名    | 神戸大学 バイオシグナル総合研究センター   |
| 派遣者氏名     | 古川 真理  |
| 研究タイトル    | 核内におけるRNA結合タンパク質の役割  |
| 研究目的      | 我々のゲノムDNAは、紫外線や化学変異原といった外的・内的要因によって常に損傷を受けている。DNA損傷は細胞老化・神経変性・発がんなどの原因となるため速やかに修復される必要があるが、長大なゲノムDNA上に生じたDNA損傷を見つけ出し、それらに対して修復反応を開始する仕組みについては不明な点が多い。申請者は、RNA干渉（RNAi）の経路で働くタンパク質（以下、RNAiマシナリーと呼ぶ）が、ヌクレオチド除去修復（広範なDNA損傷を対象とした修復系、以下NERと呼ぶ）におけるDNA損傷認識反応を促進する可能性を新たに見出した。本研究は、DNA修復過程における核内RNAiの分子機能を明らかにすることを目的とする。             |
| 研究報告      | DNA損傷に対して修復反応を開始するためには、まず損傷が発生した部位をゲノムDNA上から見つけ出さなければならない。それゆえ、DNA損傷の発見・認識は、DNA修復の効率を決定づける重要なステップであると言える。そこで私は、DNA損傷の発見に関わる因子の候補として、低分子RNAとの相互作用を介して多彩なDNA配列を認識するRNAi因子Argonaute1（AGO1）に着眼し、AGO1遺伝子発現抑制によって、NERにおけるRNAiの役割を検討した。その結果、AGO1がNERによるDNA修復を負に制御する可能性が示唆された。今後は、DNA修復と関連がある低分子RNAを探索することで、NERとRNAiの関連を明らかにしたいと考えている。 |
| 今後の研究の見通し | 今回の派遣により、核内RNAiマシナリーの機能を解析する上で必須の手法を取得することができた。核内RNAiマシナリーによるDNA修復は派遣先のCorey研究室においても興味深い課題であったものの、効果的な解析手法を持ち合わせていないためにこれまで手付かずであった。今後は所属研究室が有する強力なDNA修復解析手法をもとに、Corey博士の協力を仰ぎながら研究を行うことで、ヌクレオチド除去修復機構の全容解明、および、RNAiによる細胞機能制御の理解に大きく貢献する研究成果を得られるものと期待される。   |
| 研究成果の発表予定 | 第42回日本分子生物学会年会 ポスター発表（2019年12月、福岡）   |

海外派遣終了後の研究の進捗状況（2020年2月現在）

RNA干渉においてエフェクターとして働くArgonaute（AGO）タンパク質がヌクレオチド除去修復（紫

外線によって発生したDNA損傷を修復する機構。以下、NERと呼ぶ。) に関与する可能性を検討するため、AGO遺伝子の発現を抑制した細胞におけるDNA損傷の認識および修復効率の定量を行った。その結果、AGOがNERの開始に関わることで修復効率を調節する可能性が示唆された。一方で、派遣先で習得した細胞質・核質・クロマチン分画法を用いた解析から、紫外線によるDNA損傷の形成は、核内に存在するAGOの分子数を増加も減少もさせないことが明らかになった。このことは、核内のAGOの量を制御することでNERの効率が調節される可能性を否定するものであった。これらに加えて、現在AGOによるNER制御の全体像解明の鍵となるAGOの相互作用因子の同定を試みている。今後は、これらの知見を包括してさらなる解析を行い、AGOとNERの関連について詳細を明らかにしたい。