

【目的】 熱ストレスへ正常に応答することは生物の生存において重要であり、熱ストレスへの応答異常は神経変性疾患やがんなど様々な疾患の原因の一端となっている。我々はストレス応答を担う新たな因子として、長鎖非コード RNA に着目した解析を行ってきた。その過程で、以下の新規事象を発見した。すなわち、通常は核スペックルという核内構造体に局在する MALAT1 長鎖非コード RNA が、熱ストレスに応答して核スペックルから離脱し新規核内構造体 (MALAT1 含有新規核内構造体と命名) を形成することを見出した。この新規構造体を介した新規の熱ストレス応答機構の存在が期待される。そこで本研究では MALAT1 含有新規核内構造体を介した遺伝子発現の制御機構を解明し、熱ストレス応答におけるこの構造体の生理的意義を明らかにすることを目的とする。最終的には長鎖非コード RNA を含有する新規核内構造体を基盤とした、新しい熱ストレス応答機構の提唱を目指す。

【方法・結果】 任意の RNA と相互作用する因子 (RNA 結合タンパク質やゲノム DNA) の画期的な解析手法である ChIRP 法を用いて、MALAT1 含有核内構造体の構成因子の候補タンパク質ならびに MALAT1 含有核内構造体と相互作用するゲノム DNA 領域の同定を試みた。質量分析による解析の結果、MALAT1 含有核内構造体の構成因子の候補タンパク質として 73 種の RNA 結合タンパク質が同定された。さらに、得られた MALAT1 含有新規核内構造体の構成タンパク質候補が、熱ストレス時の MALAT1 の局在変化に寄与しているか否かの検証実験を行った。候補タンパク質に対する siRNA を細胞にトランスフェクションし、熱ストレス (42°C×1 時間) を与えた細胞における MALAT1 の局在を RNA-FISH 法により観察した。その結果、特定のタンパク質候補をノックダウンすると熱ストレス条件下での MALAT1 の局在変化が観察されなかった。このことから、MALAT1 が特定の RNA 結合タンパク質との相互作用を介して熱ストレスに応じた局在変化を引き起こしている可能性が考えられる。また、MALAT1 含有核内構造体と相互作用するゲノム DNA 領域の解析の結果、熱ストレス細胞で MALAT1 特異的に結合するゲノム DNA 領域が同定された。この結果より、熱ストレスに応答して MALAT1 が局在変化するのに伴い、ストレス非負荷時とは異なるゲノム DNA 領域を標的とすることが示唆された。

本研究で明らかにしたい課題

