



光でRNAの構造と機能を制御する分子

産業科学研究所 精密制御化学研究分野

准教授 堂野 主税

 Researchmap <https://researchmap.jp/DC000016>

研究の概要

一本鎖状態で産生されるRNAは、折りたたまれて様々な高次構造を形成する。RNAの取りうる高次構造は、RNAが生体内で発揮する機能と深く関連しており、RNAの高次構造形成を制御することができれば、その機能をも制御することが可能である。我々は、標的RNAに結合することで、RNAの構造と機能の制御を実現する合成分子（RNA結合リガンド）の創成に取り組んできた。本研究では、光を照射することで活性のON/OFF制御が可能である、光応答性のRNA結合リガンドを新規に創成し、RNA切断触媒活性を有するRNA（リボザイム）の細胞内での活性を光照射によって自在に制御することに成功した。

研究の背景と結果

細胞内では多種類のRNAが発現しており、多様な作用機序を介して生体機能の調節を担っている。近年のRNA研究の進展によって、生体機能制御や創薬研究において主要な標的であったタンパク質やゲノムDNAに加えて、RNAが重要な位置を占めるようになった。RNAの特定の配列や構造に結合するリガンドは、生体機能制御を実現する分子ツールとして期待されている。我々は、時空間的な精密制御可能な外部トリガーである光に着目し、標的RNAの高次構造と機能を自在に制御する光応答性RNA結合リガンドの開発を行った。

これまでに開発に成功しているRNA結合リガンドを基盤として、光応答性分子であるアゾベンゼンを適切に分子構造に組み込むことにより、光応答性RNA結合リガンド（NCTA）の設計合成を行った。NCTAは、光刺激に応答して異性化が進行する。365 nmの近紫外光を照射すると活性型であるZ型、460 nmの青色可視光を照射すると不活性型であるE型へと可逆的に構造変換が可能である。Z型のNCTAは、標的RNAに結合するが、E型は結合することができない。標的RNAとして、我々の開発したリガンド異存性リボザイム（RNA鎖切断触媒活性を有するRNA酵素）を用いると、NCTA存在下において光照射に応じてリボザイムのRNA切断触媒活性を制御することに成功した。E型のNCTAは、リボザイム活性に影響を与えないが、光照射によりZ型のNCTAを生成させると、リボザイムに結合して触媒活性を有する高次構造形成を誘導することを明らかにした。本システムは、ヒト培養細胞系にも適用が可能であり、NCTAと光を用いて標的タンパク質の発現調節にも成功した。任意のタイミングでの光照射により活性化あるいは不活性化されたNCTAが、モデル細胞内のリボザイム活性を制御することにより、上記の遺伝子発現制御を実現している。

研究の意義と将来展望

ヒトゲノムの7割以上の領域はRNAへと転写されるが、そのうちタンパク質をコードしているRNAは5%にも満たない。タンパク質に翻訳されないRNAも生体内で多様な機能を担っており、また新規機能の発見も相次いで報告されている。RNA標的小分子リガンドを基盤とする戦略は、高次構造と機能を相関付けることのできる様々な機能性RNAへと展開可能である。光応答性を付与したリガンドは、標的RNAの機能の時空間的な精密制御を可能とし、RNA機能解明に向けた分子プローブとして、また、薬理活性を光制御可能な薬剤として期待される。

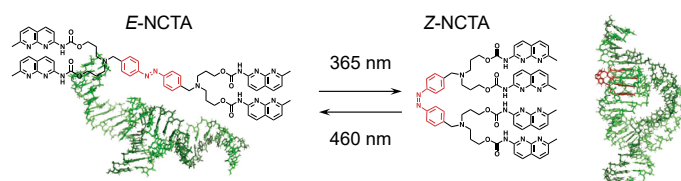


図1. 2種類の光によって可逆的に異性化するRNA結合リガンド（NCTA）

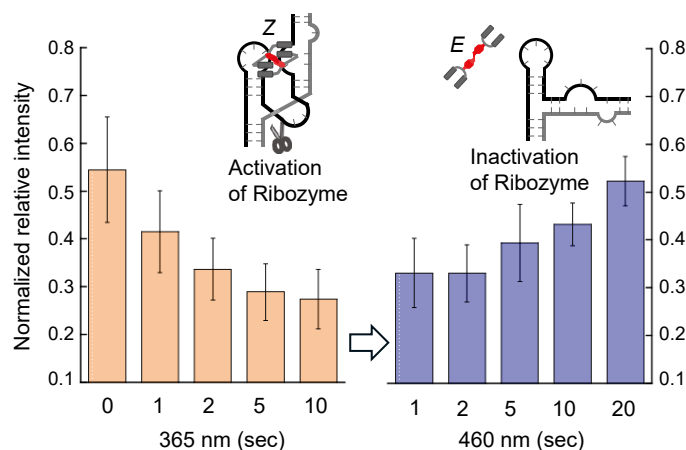


図2. NCTAと光刺激によるリボザイムの活性、不活性化に基づく遺伝子発現調節

特 許

論 文

参考URL

キーワード

Dohno, Chikara et al. Photoswitchable molecular glue for RNA: reversible photocontrol of structure and function of the ribozyme. *Nucleic Acids Res.* 2023, 51, 9533-9541. doi: 10.1093/nar/gkad690
Dohno, Chikara; Kimura, Maki; Nakatani, Kazuhiko. Restoration of ribozyme tertiary contact and function by using a molecular glue for RNA. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, 57, 506-510. doi: 10.1002/anie.201709041

<https://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/rbc/>

RNA、リボザイム、核酸標的小分子、合成生物学