

RNA システム生化学研究室
RNA systems biochemistry laboratory

主任研究員 岩崎信太郎
Chief scientist Shintaro Iwasaki



キーセンテンス：
RNAとその翻訳の網羅的解析
翻訳が司る生命現象の解明

キーワード：
RNA、翻訳、次世代シーケンサー

研究概要

生物の最も基本的な原理はDNAからRNA(転写)がつくられ、RNAからタンパク質(翻訳)がつくられるという「分子生物学のセントラルドグマ」である。最近の研究によりRNAの量とタンパク質の量は単純に比例するわけではなく、「翻訳」段階で多くの制御を受け最終的に産生するタンパク質の量と質を緻密に制御していることが分かってきた。本研究室では次世代シーケンサーを使った網羅的解析と古典的生化学の手法を組み合わせ、生物の基本原理解たる「翻訳」メカニズムの詳細な理解、ならびに「翻訳」制御が司る生命現象の理解を目指している。

2017年度の研究

現在、アシスタント1名、テクニカルスタッフ1名、ポスドク1名、東京大学から修士課程学生2名、東京工業大学から修士課程1名、吉田稔主任研究員研究室との共同研究として博士課程学生1名が本研究室に参画してくれている。昨年度の着任以来、各メンバーの多大な助けもあり研究を活発に行うことができています。以下に紹介するように本研究室が得意とする網羅的解析と古典的生化学を用いた研究を展開している。また、それらを用いて理研内外の研究室と積極的に共同研究を行っている。

1. 細胞種特異的なエピジェネティクス制御を解析する新技術の開発

北海道大学中川真一教授（前理研准主任研究員）らとの共同研究により、細胞種特異的にchromatin immunoprecipitation sequencing (ChIP-Seq)を行うことができる新技術、tChIP-Seq (tandem ChIP-Seq)法を開発した。細胞種特異的なpromoterにより、タグ付きコアヒストンタンパク質を目的の細胞種にのみ発現させ、精製する。このことにより、試料が複数の細胞種の混合物であっても、目的の細胞由来のクロマチンのみを濃縮しChIP-Seqを行うことが可能になった。実際この技術を用いることにより、複数の細胞種が混在するマウスの脳から実験を開始し、ニューロン特異的にH3K4me3修飾が生じているゲノム領域を網羅的に特定した。H3K4me3修飾はpromoterの位置に相当することから、ニューロンで発現する新規mRNAおよびnon-coding RNAを発見することができた。本研究の成果はScientific Reports誌に掲載された。

2. ヒトRISC形成の完全再構成

東京大学泊幸秀教授らのグループとの共同研究により、ヒトにおける小分子RNAエフェクター複合体RNA-induced silencing complex (RISC)の形成過程を試験管内で完全に再構成することに成功した。miRNAやsiRNAといった小分子RNAは、その配列と相補的な配列をもつmRNAの分解や翻訳の抑制を引き起こすことにより遺伝子発現を綿密に制御している。小分子RNAは最終的にArgonauteと呼ばれるタンパク質に取り込まれはじめて機能する。しかしながら、ヒトにおけるRISCの形成過程はこれまで未知の部分が多く、その過程を完全に再構成することができる実験系の確立が長らく期待されていた。本研究では小分子RNA二本鎖、Argonauteに加え、シャペロンマシナリーを形成するHsp70、Hsp90、Hop、p23、Hsp40タンパク質にATPを加えた、計8因子によってRISC形成の試験管内完全再構成を達成した。小分子RNAによる医薬品応用が現在盛んに研究されており、本研究の成果はそれらを更に後押しすることに繋がる。本研究の成果はRNA誌に掲載された。

Key Sentences:

Comprehensive analysis of RNA and translation
Elucidation of the impact of translational control on life system

Key Words:

RNA, translation, next-generation deep sequencer

Outline

“The central dogma of molecular biology”, which represents information flow from DNA to RNA to protein, has been most basic principle in life. Recent comprehensive analysis revealed that quantitatively and qualitatively, “translation control” significantly contributes to gene expression in more general than previously expected. Our laboratory is tackling to the unknown mechanism of translation control, by the combination of next-generation deep sequencing and classical biochemistry.

Research in FY2017

Currently, our lab consists of an assistant, a technical staff, a postdoc, two master course students from The University of Tokyo, one master course student from Tokyo Institute of Technology. In addition, a collaborative Ph.D. student from Yoshida lab in RIKEN also works in our lab. Since our lab launched in last year 2016, huge efforts of all lab members have helped setting-up of the lab and allows active research currently. By taking advantage of the comprehensive analysis and classical biochemistry, now we are tackling to the mystery of RNA and its translation, collaborating with multiple labs inside and outside of RIKEN.

1. Development of a novel technique for cell-type specific epigenetics survey

Collaborating with Professor Shinichi Nakagawa (former associate chief scientist in RIKEN) and others, we developed a new method to perform chromatin immunoprecipitation sequencing (ChIP-Seq) in cell-type specific manner. Expression of tagged core histone protein under cell-type specific promoter allows ones to isolate the chromatin from the cells of interests, even using the mixture of cell types as starting materials. Following regular ChIP-Seq enables to investigate the epigenomic status in genome-wide manner from a specific cell type of interest. We applied this technique to neuron from mouse brain and performed following H3K4me3 ChIP-Seq. Since H3K4me3 is a hallmark of promoter region on genome, we could newly discover the hundreds of neuron specific mRNAs and non-coding RNAs. This work was published in *Scientific Reports*.

2. Reconstitution of chaperone-mediated human RISC assembly *in vitro*

Collaborating with Yukihide Tomari's group from The University of Tokyo, we have perfectly reconstituted RNA-induced silencing complex (RISC) — an effector of small RNA — formation in human. Small RNAs including microRNA and small interfering RNA repress gene expression from mRNAs with complementary sequence by mRNA decay and/or translational repression. Small RNAs are eventually incorporated into Argonaute proteins and then perform their function as RISCs. However, the detail mechanism of human RISC assembly has been still largely unknown and an *in vitro* system that recapitulates human RISC assembly pathway has been long warranted. Here we reconstituted the human RISC assembly with 8 factors: small RNA duplex, Argonaute protein, chaperone machinery proteins Hsp70, Hp90, Hop, p23, Hp40, and ATP. Since medical application of small RNA has attracted great interests, our research provided useful framework to investigate the mechanism and therapeutic of small RNAs. This achievement was published in *RNA*.

Laboratory members list

Principal Investigator

岩崎 信太郎 Shintaro Iwasaki

Visiting Members

牧野 支保 Shiho Makino
(研究生 Research Fellow)

Research Staff

水戸 麻理 Mito Mari
(テクニカルスタッフ I Technical Staff I)

七野 悠一 Yuichi Shichino
(特別研究員 Postdoctoral Researcher)

Assistant and Part-timer

横山 理恵 Rie Yokoyama
(アシスタント Assistant)

Students

木村 悠介 Yusuke Kimura
(研修生 Student trainee)

藤田 智也 Tomoya Fujita
(研修生 Student trainee)

アガット ギルバート Agathe Gilbert
(研修生 Student trainee)