

キーワード

情報生物学、RNA スプライシング、トランスクリプトーム、エピトランスクリプトーム、RNA 結合タンパク質

Computational Biology, RNA splicing, transcriptome, epitranscriptome, RNA-binding protein

研究内容

[1] RNA 結合タンパク質 SFPQ が可能とする超長鎖遺伝子の転写

- ヒトやマウス等の哺乳動物において、遺伝子の長さの最頻値は 10k b.p. (塩基対) 程度であるが、10%程度の遺伝子は最頻値の 10 倍以上の長さを持つ。
- 長い遺伝子は特に神経細胞系で多く発現していることが知られている。
- マウスにおいて、RNA 結合タンパク質の一種をコードする *Sfpq* (Splicing factor, proline- and glutamine-rich) 遺伝子を神経細胞特異的にノックアウトした結果、脳組織が消失する表現型が得られた (ref.1)。
- トランスクリプトーム解析を実施した結果、特定の遺伝子群の転写開始点から 100k b.p. 以降の領域において、転写活性が減少していることが分かった (図 1、ref.1)。

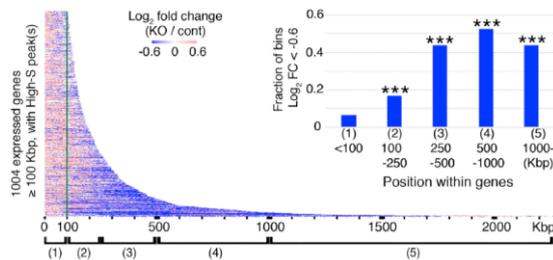


図 1 Sfpq 欠損マウスにおける超長鎖遺伝子の転写不全

- RNA 結合タンパク質は他タンパク質との相互作用や結合する RNA のコンテキストに依存して機能を発揮するため、[結合標的=制御標的]の関係は常には成立しない。
- バイオインフォマティクスを用いた詳細解析により SFPQ タンパク質の制御標的の特徴を明らかにし、このタンパク質により超長鎖遺伝子の転写が可能とされる機能モデルを提唱した (図 2、ref. 2)
- Sfpq* における遺伝子変異が自閉症の原因になることが報告されている。また、神経で働く遺伝子の多くが *Sfpq* の制御下にあることから、新しい神経疾患のメカニズムの解明につながる可能性がある。

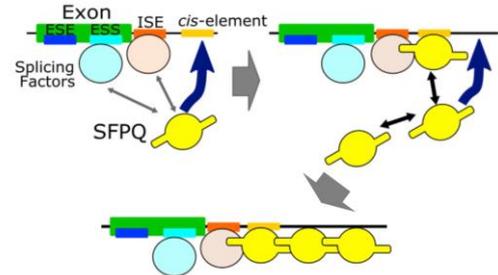


図 2 Sfpq が転写中の RNA に結合し、超長鎖の転写を可能とする仕組みについての仮説

[2] トランスクリプトーム・エピトランスクリプトームに関わるバイオインフォマティクス解析

- スプライシング制御 (ref. 3) や、転写後の RNA における化学修飾 (エピトランスクリプトーム, ref. 4)、核外輸送を介した RNA 量の調節 (ref. 5) など多様な RNA 代謝に関わる研究を展開している。

最近の業績

- Takeuchi A, Iida K, Tsubota T, Hosokawa M, Denawa M, Brown JB, Ninomiya K, Ito M, Kimura H, Abe T, Kiyonari H, Ohno K, Hagiwara M. 2018. Loss of Sfpq Causes Long-Gene Transcriptopathy in the Brain. *Cell Rep.* 23:1326-1341
- Iida K, Hagiwara M, Takeuchi A. Multilateral Bioinformatics Analyses Reveal the Function-Oriented Target Specificities and Recognition of the RNA-Binding Protein SFPQ. *iScience.* 2020 23:101325.
- Ajiro M, Awaya T, Kim YJ, Iida K, Denawa M, Tanaka N, Kurosawa R, Matsushima S, Shibata S, Sakamoto T, Studer L, Krainer AR, Hagiwara M. Therapeutic manipulation of IKBKAP mis-splicing with a small molecule to cure familial dysautonomia. *Nat Commun.* 2021 12:4507.
- Merkurjev D, Hong WT, Iida K, Goldie B, Yamaguti H, Oomoto I, Ohara T, Kawaguchi S, Hirano T, Martin KC, Pellegrini M, Wang DO. 2018. Synaptic m6A Epitranscriptome Reveals Functional Partitioning of Localized Transcripts for Dynamic Tripartite Synapse Modulation. *Nat Neurosci.* 21:1004-1014
- Abdelmoez MN, Iida K, Oguchi Y, Nishikii H, Yokokawa R, Kotera H, Uemura S, Santiago JG, Shintaku H. SINC-seq: correlation of transient gene expressions between nucleus and cytoplasm reflects single-cell physiology. *Genome Biology.* 19:66

■ 科学研究費 基盤研究 (C) 「スプライシング病克服を目指す RNA 制御特化機械学習によるスプライシングコード解明」(令和2-令和4年度 403 万円) .