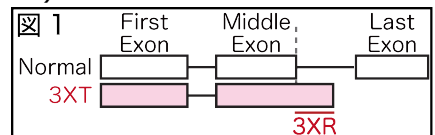


医学奨励賞 2023 – がん領域 –
研究成果報告書（追加助成） <概要>

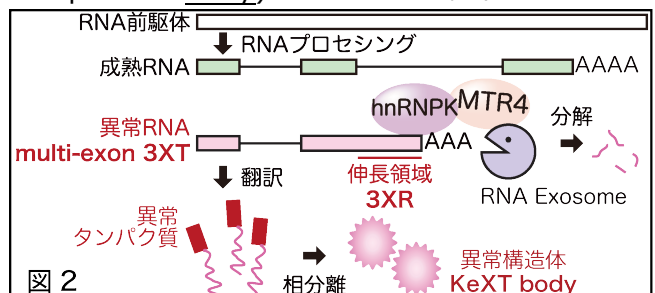
現 所 属	東京大学アイソトープ総合センター 研究開発部
氏 名	谷上 賢瑞
研究テーマ	RNA 品質管理機構と異常 RNA による癌発生機構の理解

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。
(図表、写真等の貼付を含む)

[背景・目的・結果] 「RNA 品質管理機構」の破綻が癌化等の様々な疾患の原因になっていることが明らかとなってきたが、その分子機構や生理的意義については十分に明らかになっていない。申請者は、長鎖ノンコーディング RNA (**lncRNA**) を含む様々な機能性核酸が「RNA 品質管理機構」を制御し、癌の腫瘍形成能、ウィルス感染応答などの生命現象に及ぼす影響を明らかにしてきた (**PNAS Nexus** 2023, **PNAS** 2016a, b)。申請者はさらに研究を推進し、核内 RNA 分解機構 RNA エキソソームによる「RNA 品質管理機構」の解明を進めてきた (**IJMS** 2022, **RNA biol** 2021)。RNA エキソソームは、9 つのタンパク質 (EXOSC1-EXOSC9) から構成される RNA 分解活性を持たないエキソソームバレルと RNA 分解活性を有する DIS3 や EXOSC10 から成る。また RNA ヘリカーゼ MTR4 (MTREX) は様々な複合体と結合し、特定の標的 RNA を識別する。MTR4 はスプライシング機構にも関与することが知られており、多機能タンパク質として様々な局面で機能する。



申請者は、長鎖 direct RNA-seq と 3'末端解析などを統合し、MTR4 の抑制によって増加・安定化する異常ポリ A 転写産物群を同定した。転写が終結点を越えて伸長した後にイントロン内でポリ A 付加される転写産物を **3XT** (3' eXtended Transcripts, 図 1) と定義した。申請者は、1 つ目のエキソンが伸長した mono-exon 3XT と 2 つ目以降のエキソンが伸長した multi-exon 3XT に分類し、multi-exon 3XT における最後のエクソンからイントロン側へ伸びる領域を **3XR** (3' eXtended Region, 図 2) と定義した。また、multi-exon 3XT は主として PAXT-RNA エキソソーム複合体によって核内分解されることを明らかにした。加えて 3XR に enrich する C-rich モチーフに着目し、hnRNPK が 3XR を認識して MTR4 を介して 3XT を分解へ誘導する可能性を見出した。加えて 3XR は分解を促す配列として機能し、hnRNPK は KH ドメイン依存的に 3XR へ結合し、分解を促進することが示された。さらに、分解を免れた KCTD13 3XT が翻訳されると、KCTD13 3XT 由来タンパク質が **KeXT body** (KCTD13 3eXtended Transcript-derived protein body) と呼ばれる相分離様の異常構造体を形成し得ることが示され、核内 RNA 監視機構が構造体形成を抑制することが示された (**Nat Commun** 2024, 図 2)。


[意義と今後]

本研究は、MTR4-hnRNPK 複合体による核内 RNA 監視機構が、異常 RNA の分解に加えて、異常 RNA 由来タンパク質による相分離様構造体の形成を抑える可能性を示した点に意義がある。また、multi-exon 3XT に対して、3XR を介した hnRNPK-MTR4-PAXT/エキソソーム 連携の枠組みを提示し、イントロン内 APA により生じる異常転写産物の品質管理機構の一端を明らかにした。今後は、①この機構が他の細胞種・組織や病態（がん、神経系疾患など）でも成り立つかの検証、②KeXT body が細胞機能に与える影響の解明、③3XT 以外の異常 3'末端転写産物も含めた監視ネットワークの全体像の整理と、hnRNPK 以外の識別因子 (RBP) の探索が主要な課題となる。

医学奨励賞 2023 – がん領域 –
研究成果報告書（追加助成） <発表実績/予定一覧>

現 所 属	東京大学 アイソトープ総合センター
氏 名	谷上 賢瑞
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 論文の PDF を添付すること。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めないこと。 	
1	Taniue K* (Co-corresponding) , Sugawara A, Zeng C, Han H, Gao X, Shimoura Y, Ozeki N A, Onoguchi-Mizutani R, Seki M, Suzuki Y, Hamada M, Akimitsu N*. The MTR4/hnRNP complex surveils aberrant polyadenylated RNAs with multiple exons. Nature Communications 15, 8684 (2024) 査読有
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none">● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。● 国内外を問わない。		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2024年6月26日	第25回日本 RNA 学会年会 Xinyue Gao, Kenzui Taniue , Anzu Sugawara, Chao Zeng, Han Han, Masahide Seki, Yutaka Suzuki, Michiaki Hamada Nobuyoshi Akimitsu “ The MTR4/hnRNP complex-mediated degradation of aberrant polyadenylated RNAs with multiple exons. ”
2		
3		
4		
3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		