

## 【基盤研究(S)】

### 総合系 (複合領域)



## 研究課題名 トランスポゾン侵略から生殖ゲノムをまもる piRNA 作動原理の統合的理解

東京大学・大学院理学系研究科・教授 しおみ みきこ 塩見 美喜子

研究課題番号 : 17H06111 研究者番号 : 20322745

研究分野 : 複合領域

キーワード : PIWI、piRNA、トランスポゾン、RNAサイレンシング、ショウジョウバエ

### 【研究の背景・目的】

piRNA はトランスポゾンの利己的な転移による DNA 損傷から生殖ゲノムを守る役割を担う小分子 RNA である。しかし、その作動原理は未だ明らかではない。本研究では、piRNA によるトランスポゾン発現制御機構の全貌を、学際的先端技術を相互創出しつつ分子レベルで理解することを目指す。特に piRNA 生合成と piRNA による核内サイレンシングの仕組みに焦点を絞り、これまでの miRNA/piRNA 研究を通して培った研究基盤や知見を活かしつつ本研究を進展させる。生殖組織特有の疾患に対する創薬開発や診断応用へとつなげる。

### 【研究の方法】

piRNA 作動原理の統合的理解を、次世代シーケンサーや電顕、ライブイメージングなど学際的最先端技術を相互創出しつつ、生化学・細胞生物学・生物情報学的側面から包括的に理解することを目指す。[I] piRNA 生合成機構 : 生殖体細胞および生殖細胞における第一次 piRNA 生合成機構、Ping-Pong サイクル、phased piRNA 生合成機構それぞれに焦点をあて解析をすすめる。また、Yb body や nuage など piRNA 生合成の場として知られる構造体の解析も進める。[II] piRNA による核サイレンシング機構 : piRNA によるエピジェネティック転写制御の動作原理を Piwi, Mael, Egg などの関連因子に焦点をしばり解析をすすめる。さらに、[III] l(3)mbt 転写因子による piRNA 生合成因子の発現制御に関して解析をすすめる。研究材料としては主にショウジョウバエ卵巢由来体細胞株 OSC とカイコ卵巢由来生殖細胞株 BmN4 を用いる。

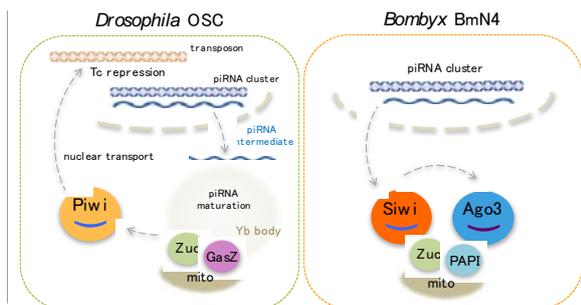


図 1. OSC と BmN4 における piRNA 機構の模式図

### 【期待される成果と意義】

申請者らは、ここ十年余り RNA サイレンシングの基礎研究に従事し第一線に位置しつつ当該分野の発展に大きく貢献してきた。解析には欠かせない高品質なモノクローナル抗体作製の技術・経験をもつこと、解析に有用な培養細胞株 OSC を独自で樹立し保持していることなどを優位性要因として挙げることが出来る。また、生化学・細胞生物学・遺伝学的手法のみならず、次世代シーケンサーや最新のバイオインフォマティクスを取り入れた学術統合的な解析をすすめる点、特色があり独創的であるといえる。この事実はこれまでの研究成果に大きく反映されている。今後もこれまでに培った研究基盤を活かしつつ、さらに研究を進展させるため、多大な成果を期待できる。piRNA 研究は、siRNA や miRNA 研究に比較して出発が遅れたため、また生殖組織特異的であるため研究が遅々としており未解決な部分を多く残す。この状況の打破を目指す本研究の意義は大きい。今後生殖組織特有の疾患に対する創薬開発や診断応用につながる可能性も充分高く、本研究への期待度は大きい。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Matsumoto N, Nishimasu H, Sakakibara K, Nishida KM, Hirano T, Ishitani R, Siomi H, \*Siomi MC, and \*Nureki O. Crystal structure of silkworm PIWI-clade Argonaute Siwi bound to piRNA. *Cell* 167: 484-497. 2016 (\*double corresponding authors)

Sumiyoshi T, Sato K, Yamamoto H, Iwasaki YW, Siomi H, and Siomi MC. Loss of l(3)mbt leads to acquisition of the ping-pong cycle in *Drosophila* ovarian somatic cells. *Genes & Development* 30: 1617-1622. 2016

Ishizu H, Iwasaki YW, Hirakata S, Ozaki H, Iwasaki W, Siomi H, and Siomi MC. Cis-regulatory elements and trans-acting Yb in *Drosophila* somatic primary piRNA biogenesis. *Cell Reports* 12: 429-440. 2015

### 【研究期間と研究経費】

平成 29 年度 - 33 年度 155,800 千円

### 【ホームページ等】

<http://www-siomilab.biochem.s.u-tokyo.ac.jp/index.html>