

【総合・新領域系（複合新領域）】

転移因子とArgonauteの軍拡競争からゲノムの進化を探る

しおみ はるひこ
塩見 春彦

(慶応義塾大学・医学部・教授)

【研究の概要等】

ヒトゲノムの場合、全体の約45%が転移因子 (transposable elements; TE) 及びその‘残骸’で占められている。このようなTEは、最近まで、ジャンクや利己的DNAと見なされ、宿主にとって無駄なものかむしろ害を与えるものと捉えられてきた。しかし、近年のゲノム解析から、TEこそがゲノム進化の主役であり、宿主とTEとの間の軍備拡張競争 (‘arms race’) の結果がゲノムを形づくって来たことが明らかになりつつある。この軍拡競争の宿主側の重要な‘arms’が「RNAサイレンシング」であり、そのメカニズムにおける鍵となる因子がArgonaute蛋白質である。本研究の目標は、TEとRNAサイレンシング機構の間の‘軍拡競争’の結果が複雑な遺伝子発現制御を進化させ、それらが特にArgonauteを中核とする「生命活動を支えるプログラム」に組み込まれてきたことを理解することにある。

【当該研究から期待される成果】

現在、各種腫瘍を始めとして様々な疾患発症にRNAサイレンシング機構の異常または破綻が関与していること、さらにはRNAサイレンシング機構が（生殖）幹細胞の形成とその維持に関与していることが明らかになりつつある。本研究では、このようなRNAサイレンシングが関与する疾患および幹細胞生物学の分子機序を解析することで、RNAサイレンシングがTEの抑制を通して獲得してきた高次生命現象に果たす役割を明らかにすることが期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Ishizuka, A., Siomi, MC. and Siomi, H. 2002. A *Drosophila* fragile X protein interacts with components of RNAi and ribosomal proteins. *Genes Dev* 16: 2497-2508.
2. Okamura, K., Ishizuka, A., Siomi, H., and Siomi, MC. 2004. Distinct roles for Argonaute proteins in small RNA-directed RNA cleavage pathways. *Genes Dev* 18: 1655-1666.
3. Saito, K., Nishida, KM., Mori, T., Kawamura, Y., Miyoshi, K., Nagami, T., Siomi, H., and Siomi, MC. 2006. Specific association of Piwi with rasiRNAs derived from retrotransposon and heterochromatic regions in the *Drosophila* genome. *Genes Dev* 20: 2214-2222.
4. Gunawardane, LS., Saito, K., Nishida, KM., Miyoshi, K., Kawamura, Y., Nagami, T., Siomi, H., and Siomi, MC. 2007. A Slicer-mediated mechanism for rasiRNA 5' end formation in *Drosophila*. *Science* 315: 1587-1590.
5. Kawamura, Y., Saito, K., Kin, T., Ono, Y., Asai, K., Sunohara, T., Okada, NT., Siomi MC. & Siomi, H. 2008. *Drosophila* endogenous small RNAs bind to Argonaute2 in somatic cells. *Nature* 453: 793-797.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

164,100,000 円 (直接経費)

【ホームページアドレス】

<http://web.sc.itc.keio.ac.jp/dmb/sindex.html>