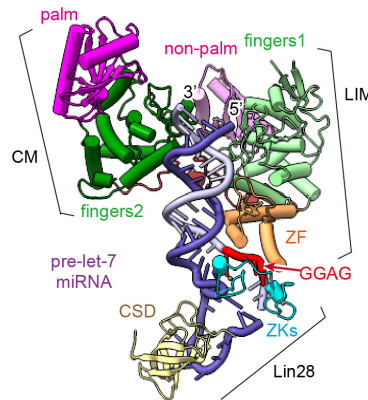


がん抑制マイクロ RNA 生合成を制御する分子機構を解明 ——新たな創薬技術基盤の提示に貢献——

発表のポイント

- ◆がん抑制機能を持つ let-7 マイクロ RNA の成熟が、Lin28 に依存して TUT4 が前駆体 let-7 (pre-let-7) をウリジル化することで阻害される仕組みを明らかにしました。
- ◆クライオ電子顕微鏡による構造解析により、Lin28 が前駆体 let-7 の特定の配列を認識し、TUT4 を Lin28 と pre-let7 の複合体に引き寄せ、両者が協調して pre-let-7 をウリジル化する分子機構を解明しました。
- ◆本成果は、がん細胞における let-7 の発現低下を防ぐ新たな創薬開発につながることで期待されます。



TUT4・Lin28・前駆体 let-7 RNA からなる三者複合体構造

概要

東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻の韓 嘯傑 (Han Xiaojie) 大学院生と富田耕造教授らは、がん抑制機能を持つ let-7 マイクロ RNA (miRNA、注 1) の発現を抑制する分子機構を解明しました。

let-7 は、細胞の過剰な増殖を抑える役割を持つ、代表的ながん抑制 miRNA のひとつです。がん細胞では、let-7 の前駆体 (pre-let-7) は、発現が亢進している RNA 結合タンパク質 Lin28 に特異的に認識され、Lin28 が pre-let-7 に結合すると、オリゴウリジル化酵素 TUT4 が Lin28:pre-let-7 複合体に引き寄せられ、TUT4:Lin28:pre-let-7 三者複合体が形成されます。その結果、TUT4 は pre-let-7 の 3' 末端に複数のウリジル (U) を付加し (オリゴウリジル化)、成熟した let-7 miRNA の生成が阻害されます。Lin28 と TUT4 によって let-7 の成熟が抑制されると、細胞ががん化しやすくなることが知られています。

本研究では、クライオ電子顕微鏡による構造解析により、Lin28 が pre-let-7 に結合することで、TUT4 が呼び寄せられ、pre-let-7 の 3' 末端がオリゴウリジル化される分子機構を明らかにしました。本成果は、がん細胞における、がん抑制 miRNA である let-7 の発現低下を抑制する作用を持つ新たな創薬開発に貢献することが期待されます。

本研究は、2026 年 1 月 12 日に『Nucleic Acids Research』誌にオンライン掲載されました。

発表内容

let-7 マイクロ RNA (miRNA) は、線虫からヒトに至るまで機能的・進化的に保存されている miRNA であり、幹細胞の分化、発生のタイミング、さらにはがん腫瘍抑制といった重要な生命現象を制御しています。多くのがん細胞では let-7 の発現低下が確認されており、これが細胞の無制御な増殖の一因となっています。

がん細胞における let-7 の生合成は、がん細胞において発現が亢進している RNA 結合タンパク質 Lin28 に依存して抑制されています。具体的には、Lin28 に依存して、ウリジル転移酵素 (TUT4) が let-7 の前駆体である pre-let-7 の 3' 末端に複数のウリジンを付加することで、成熟化 let-7 の生合成が阻害されます。オリゴウリジル化された pre-let-7 は、その後の Dicer (ダイサー、注 2) による成熟過程がブロックされ、最終的には分解され、結果として成熟型 let-7 の発現は著しく低下します (図 1)。

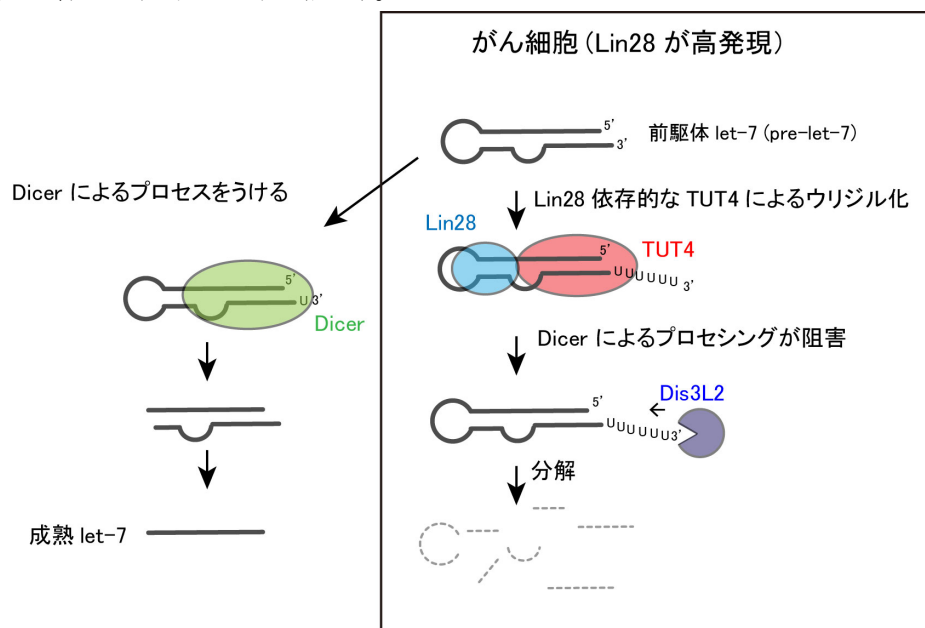


図 1 : がん細胞における Lin28 に依存した let-7 発現抑制機構

がん細胞では Lin28 タンパク質が高発現しており、前駆体 let-7 (pre-let-7) は Lin28 依存的にウリジル化酵素 TUT4 によって 3' 末端に複数のウリジン配列を付加される。その結果、Dicer による成熟 let-7 への生合成プロセスが阻害される。ウリジン配列が付加された pre-let-7 は、RNA 分解酵素 Dis3L2 によって分解され、成熟型 let-7 の発現が著しく低下する。

TUT4 は N 末端側の Lin28 と結合するドメイン (Lin28-interacting module: LIM) と C 末端側の触媒ドメイン (Catalytic module: CM) からなります (図 2a)。また、Lin28 は CSD (cold shock domain) と 2 つの ZK (zinc knuckle) ドメインからなります (図 2b)。これまで、Lin28 と pre-let-7 (図 2c) の保存された GGAG 配列との相互作用や、TUT4 の CM や LIM それぞれ単独の構造などは明らかにされていましたが、どのように TUT4 が Lin28 と共同して pre-let-7 の 3' 末端にウリジンを付加するか、その詳細な分子機構は未解明でした。

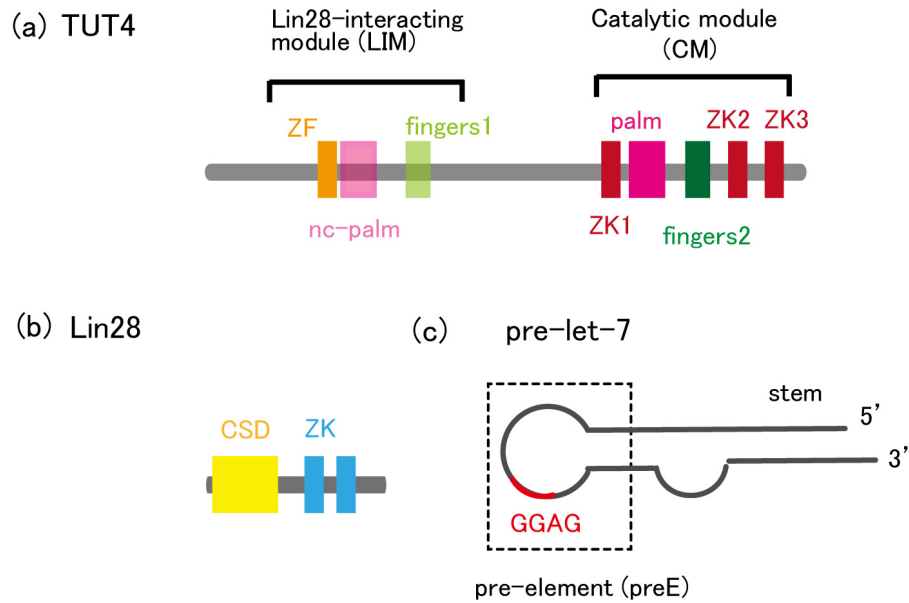


図 2 : TUT4, Lin28, pre-let7 マイクロ RNA の構造

(a) TUT4 のドメイン構成 : Lin28 と相互作用するドメイン LIM (Lin28 interacting module)、触媒ドメイン CM (Catalytic module)。LIM は ZF (zinc finger)、nc-palm、fingers1 からなり、CM は ZK (zinc knuckle)、palm、fingers2 から構成される。(b) Lin28 のドメイン構成 : CSD (Cold shock domain)、ZK (Zinc knuckle)。(c) 前駆体 let-7 (pre-let-7) : pre-element (preE) 内の GGAG 配列は let-7 miRNA で保存されている。

本研究ではヒト TUT4、Lin28、3' 末端がオリゴウリジル化された pre-let7 を用いて、Lin28 に依存した TUT4 による pre-let-7 のオリゴウリジル化の反応状態 (伸長段階) を表した、TUT4-Lin28-pre-let-7 三者複合体のクライオ電子顕微鏡 (cryo-EM) 構造解析 (注 3)、生化学的解析を行いました (図 3)。

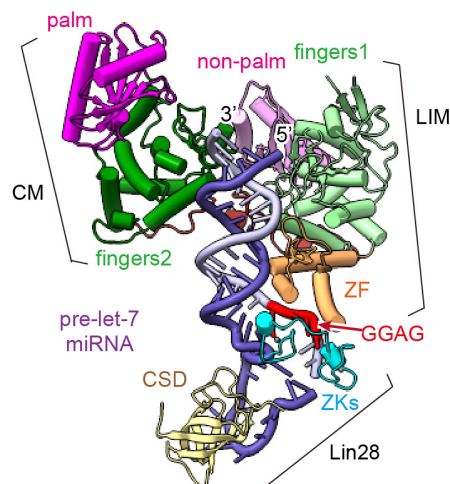


図 3 : TUT4:Lin28:pre-let-7 複合体の全体構造 (動画)

https://drive.google.com/file/d/1-6hTAKJMS5_Y4p_BBQWuba0rig645dYS/view?usp=sharing

その結果、以下の(i)～(iv)が明らかになりました。

- i) LIMのZF (Zinc Finger) とLin28のZKは蛋白質間で相互作用すると同時に、pre-let-7のループ内にある保存されたGGAGモチーフを挟み込み、認識している。
- ii) LIMとLin28によるRNAを介した相互作用により、pre-let-7がTUT4にリクルートされる。
- iii) オリゴウリジル化反応の開始段階と比較すると、今回決定した伸長段階では、CM中のFinger2がpre-let-7の二本鎖部分を掴み、CMとLIMによってpre-let-7:TUT4複合体がより安定化される。
- iv) pre-let-7の上部の二本鎖部分は解離し、pre-let-7の3'末端がCMの触媒部位に入り込むことでオリゴウリジル化反応が進行する。

以上より、TUT4のLIMはLin28と協働してpre-let-7の特異的配列を認識し、TUT4に基質であるpre-let-7をリクルートします。また、LIMとCMがpre-let-7の二本鎖部分を認識してTUT4:Lin28:pre-let-7三者複合体を安定化させ、解離しやすいpre-let-7の末端をCM触媒部位に導くことで、Lin28依存的なTUT4によるpre-let-7のオリゴウリジル化反応が進行することが明らかになりました(図4)。

本成果は、がん抑制miRNAの代謝分子機構の理解を深めるとともに、がん細胞におけるmiRNA発現抑制を阻害する新規薬剤や治療法の開発に貢献することが期待されます。

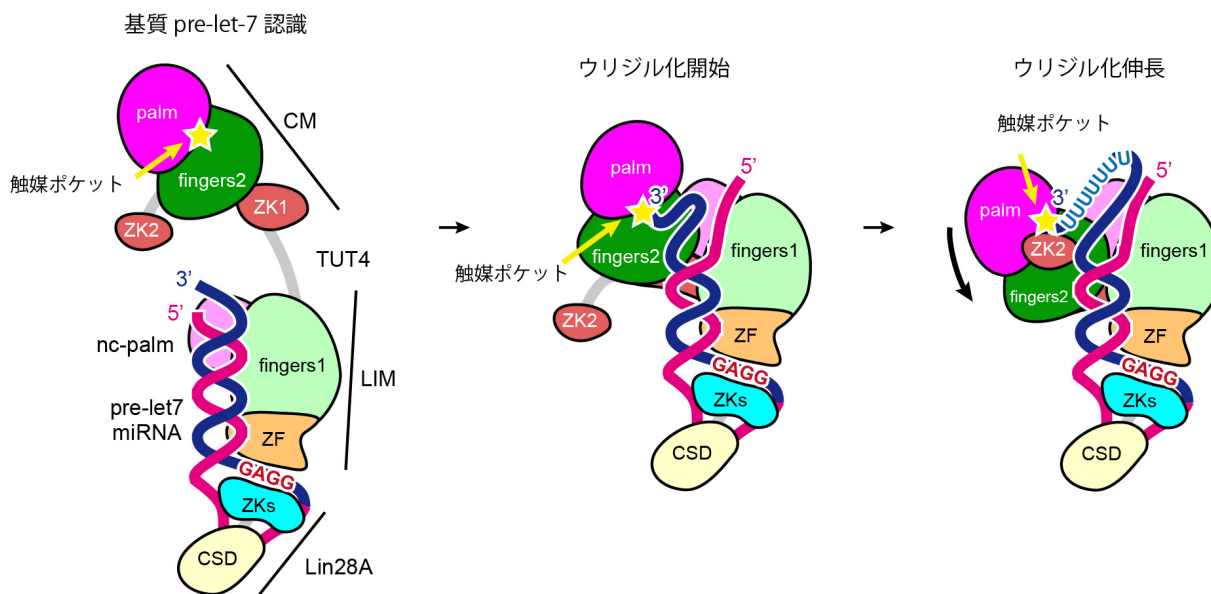


図4: Lin28に依存したTUT4によるpre-let-7のウリジル化分子機構

Lin28とTUT4のLIMが協調してpre-let-7のGGAG配列を認識し、pre-let-7をTUT4にリクルートする。その後、LIMとCMがpre-let-7の二本鎖部分を掴み、ほどけた3'末端がCMの触媒ポケットに導かれて反応が開始される。伸長段階では、二本鎖部分がCMとLIMによってさらに安定に固定され、CMの触媒部位においてウリジル化反応が進行する。

○関連情報：

Crystal structure of the Lin28-interacting module of human terminal uridylyltransferase that regulates let-7 expression (2019/4/19)

<https://www.nature.com/articles/s41467-019-09966-5>

発表者・研究者等情報

東京大学大学院新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻

韓 嘯傑 博士課程

山下 征輔 助教

富田 耕造 教授

論文情報

雑誌名：Nucleic Acids Research

題名：Mechanistic insights into Lin28-dependent oligo uridylylation of pre-let-7 by TUT4

著者名：Xiaojie Han, Seisuke Yamashita* and Kozo Tomita*

DOI：10.1093/nar/gkaf1421

URL：<https://www.doi.org/10.1093/nar/gkaf1421>

研究助成

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業 最先端次世代研究開発プログラム (NEXT program：LS135)、基盤研究 A (課題番号：23H00368、18H03980、26251009)、文部科学省科学研究費助成事業 新学術領域研究 (課題番号：26113002) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS) (課題番号：JP23ama121002) の支援により実施されました。

用語解説

(注1) マイクロ RNA (micro RNA：miRNA)

マイクロ RNA (microRNA：miRNA)は、長さ約 20 塩基の非常に短い RNA で、細胞内で遺伝子の発現量を調節する役割を担っています。タンパク質をコードしないものの、標的となる mRNA の分解や翻訳抑制を通じて、細胞の分化・増殖・がん化など、生命活動の根幹に関わるさまざまな生命現象を制御します。

(注2) Dicer (ダイサー)

miRNA は、細胞内で段階的に生合成され、まず数十塩基からなる前駆体 miRNA (pre-miRNA) が形成されます。この pre-miRNA を、Dicer (ダイサー) 酵素が約 20 塩基の成熟 miRNA に切断・加工することで、遺伝子発現を制御可能な姿へと変換します。

(注3) クライオ電子顕微鏡

試料を極低温で急速凍結し、電子顕微鏡で撮影した多数の画像から 3次元構造を高分解能で再構築する技術。タンパク質や複合体の原子レベルの構造解析に用いられる。

問合せ先

〈研究に関する問合せ〉

東京大学大学院新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻

教授 富田 耕造 (とみた こうぞう)

Tel : 04-7136-3611 E-mail : kozo-tomita@edu.k.u-tokyo.ac.jp

研究室ウェブサイト : <https://webpark1918.sakura.ne.jp/>

〈報道に関する問合せ〉

東京大学大学院新領域創成科学研究科 広報室

Tel : 04-7136-5450 E-mail : press@k.u-tokyo.ac.jp