

G4 形成がん関連 mRNA の液液相分離現象

(甲南大 FIRST¹)○小路 諭¹・赤松 由御¹・鶴田 充生¹・川内 敬子¹・三好 大輔¹
 Liquid-liquid phase separation of G4-forming cancer-related mRNAs (¹*Faculty of Frontiers of Innovative Research in Science and Technology (FIRST), Konan University*) ○Satoru Shoji¹, Yumi Akamatsu¹, Mitsuki Tsuruta¹, Keiko Kawauchi¹, Daisuke Miyoshi¹

Droplets formed by liquid-liquid phase separation (LLPS) are not only involved in regulatory mechanism of intracellular reactions, but also implicated in neurodegenerative diseases such as fragile X syndrome (FXS). It has been suggested that LLPS induced by the G-quadruplex (G4) formed by mRNA and the RGG domain of FMRP protein is a factor in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. Notably, FMRP is overexpressed in cells such as breast cancer, and cancer-related genes contain many guanine-rich sequences that can form G4. Therefore, LLPS induced by G4 may be involved in onset mechanism and development of cancer.

Here, we tested LLPS of G4 forming sequences derived from cancer-related mRNAs. It was found that (GGX)₄ in cancer-related mRNAs, together with peptides mimicking the RGG domain, triggered LLPS to form droplets.

Keywords; *Liquid-liquid phase separation; RNA; G-quadruplex; cancer*

細胞内には、核小体などの膜を持たないオルガネラ (MLO, droplet) がある。ドロップレットは液液相分離現象 (LLPS) を介して形成される。このドロップレットは、代謝や遺伝子発現など生体の恒常性の維持に必要な反応制御機構である¹⁾。一方で、脆弱 X 症候群 (FXS) などの神経変性疾患発症にも関与している。FMRP タンパク質の RGG ドメインと mRNA の形成するグアニン四重らせん構造 (G4) によって誘起される LLPS が神経変性疾患の発症の要因であると示唆されている。注目すべきことに、乳がんなどの細胞でこの FMRP が過剰発現しており²⁾、さらにがん関連遺伝子には G4 形成可能な部位が多く見られる。これらのことから、がん細胞の悪性化において G4 による LLPS が関与する可能性があると考えられる (図)。

そこで本研究では、がん関連 mRNA に見られる G4 形成可能配列の LLPS 能を検討した。その結果、がん関連 mRNA に見られる GGX の繰り返し配列が RGG ドメインを模倣したペプチドとともに LLPS を惹起することが明らかとなった。

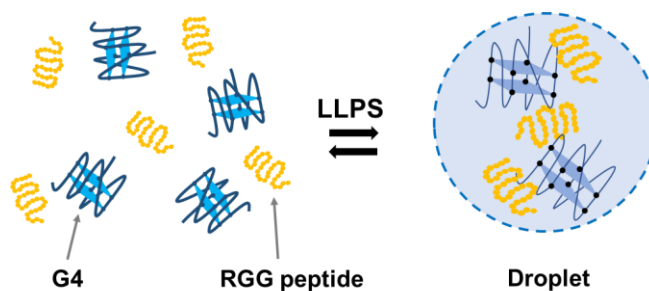


Fig. Schematic illustration for LLPS mediated by cancer-related mRNA's G4.

1) N. Kedersha. et al. *Journal of cell biology*, **2005**, 169, 871.

2) R. Lucá. et al. *EMBO Mol Med*, **2013**, 5, 1523.