

課題名： RNA合成酵素の反応制御分子基盤

氏名： 富田耕造

機関名： 独立行政法人産業技術総合研究所

## 1. 研究の背景

全ての生物において細胞内でのRNA合成は、通常、鋳型依存的なDNA依存的RNA合成酵素によっておこなわれ、ゲノムDNA上の遺伝情報の伝達、発現に重要な役割を果たしている。一方で、RNAウイルスではそのゲノムの複製、転写はウイルスゲノムにコードされているRNA依存性RNA合成酵素(RdRp)によって行われ、その活性には、宿主由来の蛋白質を必要とする。あるRNAウイルスではRdRpが宿主由来翻訳因子と複合体を形成するが、その複合体中の翻訳因子の役割については明らかにされていない。また、生体内では、核酸性の鋳型を用いずにRNA合成を行う鋳型非依存的RNA合成酵素群が存在する。標準的な鋳型非依存的RNA合成酵素として、mRNAの3'末端へポリA配列を付加するポリA付加酵素やtRNAの3'末端へCCA配列を付加するCCA付加酵素が知られている。最近、これらの標準的な鋳型非依存的RNA合成酵素群とはアミノ酸配列、ドメイン構成が全く異なる特殊な鋳型非依存的RNA合成酵素が見出された。これらは、細胞内で多種多様な重要な役割を果たしており、例えば、細胞外ストレスに応じて生じる細胞内シグナル物質によって特異的に活性化され、特異的mRNAにポリA配列を付加し、そのmRNAの安定性を上昇させるポリA付加酵素や多種多様な遺伝発現制御に参与している低分子非コードRNAの前駆体にポリU配列を付加して、成熟した非コードRNAの発現を制御するポリU付加酵素などが報告されてきている。

## 2. 研究の目標

本研究課題では、分子細胞生物学的、構造生物学的手法を統合的に駆使することにより、上記、RNA合成酵素の反応分子基盤および制御分子基盤を明らかにすることを目標とする。

## 3. 研究の特色

本研究課題は、国内外の多くの研究者たちが行ってきた(行っている)通常の核酸性の鋳型を用いるRNA合成酵素の研究ではなく、宿主の蛋白質(翻訳因子)と複合体を形成して機能するウイルス由来のRNA依存性RNA合成酵素(RdRp)複合体、また、核酸性の鋳型を用いないRNA合成酵素を題材として研究を行う。RNAウイルス由来のRdRp自身の研究はいくつか先行研究が存在するが、RdRpと宿主蛋白質との相互作用の分子基盤、あるいは機能構造解析を対象とし、その分子基盤を構造解析、機能解析をとおして明らかにしようとする試みはこれまで国内外で報告がない。また、核酸性の鋳型を用いないRNA合成酵素に関しても、研究者は10年以上研究を遂行してきているが、この種のRNA合成酵素が多種多様な遺伝子発現に参与していることが明らかになってきたのはごく最近のことである。

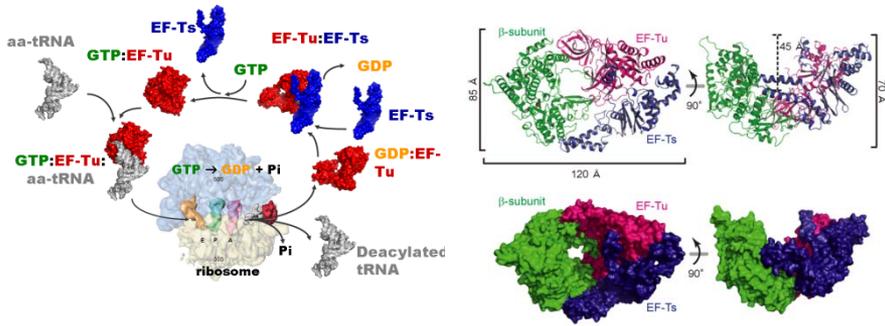
## 4. 将来的に期待される効果や応用分野

本研究課題から得られる成果は、1) RNA合成酵素をターゲットとした抗ウイルス剤の薬剤開発、2) 低分子化合物によるRNA合成酵素の活性化制御とそれに付随する遺伝子発現制御薬剤開発、3) 多種多様な高次生命に参与する低分子非コードRNAの発現を制御する薬剤開発、の基盤が提示されると考えられる。

# RNA合成酵素の機能、構造、進化、そして制御へ

1. 翻訳因子と複合体を形成して機能するウイルス由来RNA合成酵素 – 複合体形成、機能、制御、進化 –
2. 標準的な(canonical) 核酸性の 鋳型を用いないRNA合成酵素 – 反応性、特異性、進化–
3. 特殊な(non-canonical) 核酸性の 鋳型を用いないRNA合成酵素 – 反応性、特異性、制御–

## 翻訳因子と複合体を形成するウイルス由来RNA合成酵素 – 複合体形成、機能、制御、進化基盤の解明を目指す –

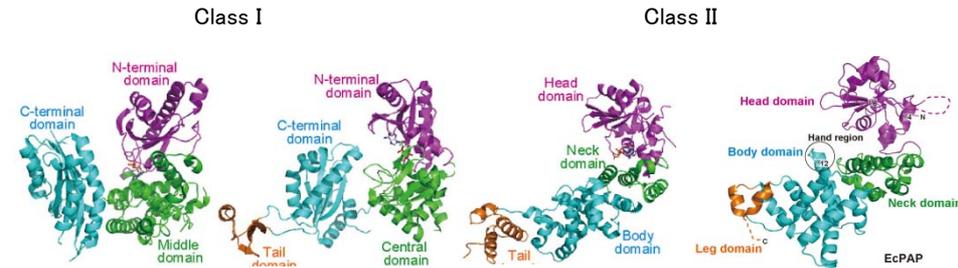


確立した翻訳伸長因子の役割

Q β ウイルスレプリカース複合体構造

蛋白質合成に関与する翻訳因子がRNA合成伸長反応に必要な因子として機能。翻訳因子が元来、RNA合成補因子として機能し、その後出現した蛋白質合成システムはそれらの因子を翻訳因子として再利用

## 標準的な鋳型非依存的なRNA合成酵素群 – 反応性、特異性、進化の分子基盤の解明を目指す –



真核生物PAP

古細菌CCA

真正細菌CCA

真正細菌PAP

標準的な鋳型非依存的なRNA合成酵素群の構造

RNAと蛋白質が共同で、あるいはそのRNA-蛋白質複合体のダイナミクスが酵素の基質特異性や反応性を決定。太古RNAワールドから現在のDNA・蛋白質ワールドへ至る過程で存在したであろうRNA・蛋白質ワールドでの機能発現機構

## 特殊な鋳型日依存的なRNA合成酵素群 – 反応性、特異性、制御基盤の解明を目指す–

高次生命現象に関わる非コードRNAや特定のmRNAの発現コントロールに関する鋳型非依存的RNA合成酵素群に注目する

- 1) RNA合成酵素をターゲットとした抗ウイルス剤の薬剤開発、2) 低分子化合物によるRNA合成酵素の活性化制御とそれに付随する遺伝子発現制御薬剤開発、3) 多種多様な高次生命に関与する非コードRNAの発現を制御する薬剤開発、の基盤の提示

### 参考文献

EMBO J 2003、Nature 2004、Nature 2006  
EMBO J 2008、EMBO J 2009、PNAS 2010、Structure 2011