

【基盤研究(S)】

生物系 (生物学)



研究課題名 RNA 修飾が支配する遺伝子発現調節機構の探究と高次生命現象

東京大学・大学院工学系研究科・教授

すずき つとむ
鈴木 勉

研究分野：生物学

キーワード：RNA 修飾、RNA エディティング、mRNA、non-coding RNA

【研究の背景・目的】

生命の発生や細胞の分化、疾患などに代表される高次生命現象は、遺伝子発現の微調節によって生じるものである。したがって、遺伝子発現の調節機構を解明することは、生命を理解する上で最も重要な課題の一つである。転写制御はその根幹を担うことが知られているが、近年のトランスクリプトームやプロテオームなどの網羅的な解析から、mRNA とタンパク質の発現プロファイルが必ずしも一致しないという事実や、マイクロ RNA やアンチセンス RNA などの non-coding RNA (ncRNA) による様々な発現調節機構の発見、また選択的スプライシングが多様な遺伝子発現の調節に関与するなど、転写後における調節機構の存在が遺伝子発現において、重要な役割を担っていることが明らかになりつつある。本研究は転写後の遺伝子発現調節機構に着目し、ncRNA や mRNA が有する質的な側面、特に RNA の転写後修飾に着目し、RNA が関与する遺伝子発現調節機構の探究と高次生命現象との関係について理解を深めることを本プロジェクトの研究課題とする。具体的には以下の3つのサブテーマから構成される。(1) RNA 修飾の網羅的探索と機能解析、(2) 低分子 RNA の末端修飾の解析と選択的安定化機構の解明、(3) RNA 修飾遺伝子の解析と修飾異常に起因する疾患の探究

【研究の方法】

高感度質量分析技術を微量 RNA の測定に応用した RNA マススペクトロメトリー(RNA-MS)を駆使することで新規 RNA 修飾の構造決定や、新規修飾部位の同定を行う。また、修飾酵素の探索や RNA 修飾の試験管内再構成を行い、修飾形成の分子機構について理解を深める。さらに、生化学、分子遺伝学、構造解析的な手法を用いることで RNA 修飾が関与する遺伝子発現調節機構を探究する。

【期待される成果と意義】

新規 RNA 修飾を同定することで、これまでに知られていなかった遺伝子発現における調節機構が明らかになると期待される。また、修飾酵素とその遺伝子を同定することで、RNA 修飾の遺伝学的な解析が可能になり、RNA 修飾と生命現象の関わりを知るための手がかりになるであろう。さらに、試験管内において RNA 修飾反応を再構成さ

せることで、細胞内で RNA 修飾が形成される詳細な分子機構が解明される。また、mRNA におけるイノシン化部位の網羅的な同定を行うことで、疾患によって変動するイノシン化修飾を解析することが可能になり、疾患のプロファイリングおよび発症機構の理解にもつながるであろう。最終的には、本プロジェクト研究を通じて、RNA 修飾が関与する新規遺伝子発現制御機構の探究と高次複合形質の発現との関係を明らかにすることを目標とする。

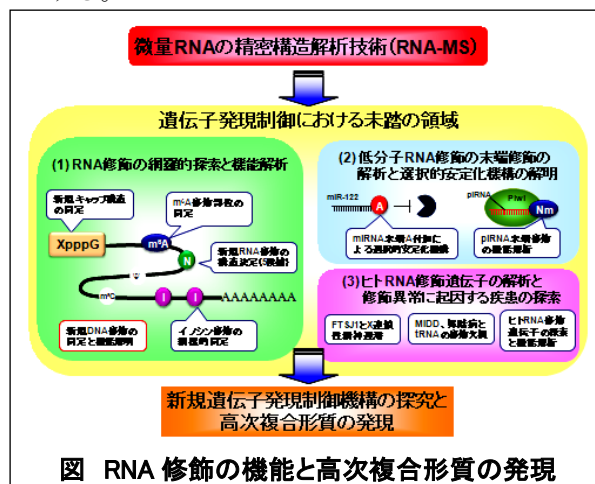


図 RNA 修飾の機能と高次複合形質の発現

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Ikeuchi et al. Agmatine-conjugated cytidine in tRNA anticodon essential for AUA decoding in archaea. *Nat Chem Biol.*, 6, 277-282 (2010)
- Katoh et al. Selective stabilization of mammalian microRNAs by 3'-adenylation mediated by the cytoplasmic poly(A) polymerase GLD-2. *Genes Dev.*, 23, 433-438 (2009)
- Ohara et al. The 3'-termini of mouse piwi-interacting RNAs are 2'-O-methylated *Nat Struct Mol Biol.*, 14, 349-350 (2007)

【研究期間と研究経費】

平成22年度－26年度
167,300千円

【ホームページ等】

http://rna.chem.t.u-tokyo.ac.jp/index_j.html
ts@chembio.t.u-tokyo.ac.jp