



RNA修飾の変動と生命現象

研究者所属・職名：
大学院工学系研究科・教授

ふりがな すずき つとむ

氏名：鈴木 勉

主な採択課題：

- [基盤研究\(S\)「RNAエピジェネティクスと高次生命現象」\(2014-2018\)](#)
- [新学術領域研究\(研究領域提案型\)「ncRNAのケミカルタクソミ」\(2014-2018\)](#)
- [基盤研究\(S\)「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」\(2010-2014\)](#)

分野：分子生物学、RNA生命科学

キーワード：RNA修飾、tRNA、タンパク質合成、遺伝暗号、リボソーム、メタボライト

課題

● なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

RNAは転写後に様々な修飾を受けることが知られており、最近ではエピトランスクリプトミクスと呼ばれ、転写後段階における新しい遺伝子発現制御機構として、生命科学における大きな潮流を生み出している。私たちは、細胞がRNA修飾の基質であるメタボライトの濃度を感知することで、修飾率がダイナミックに変動する現象を捉えた。本研究では、RNA修飾の変動と制御という新しい概念を確立し、生命科学におけるパラダイムシフトを目指す。最終的にはRNA修飾が関与する生命現象および疾患の発症機構を深く理解することが目標である。

● 研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

RNA修飾を詳しく調べるために、私たちは、細胞に存在する微量なRNAを単離精製し、高感度質量分析法で直接解析する方法、RNAマスマスペクトロメトリー法を開発した。この手法により、新規RNA修飾の構造決定や修飾部位の同定を行う。特に、RNA修飾率を定量することで、環境ストレスや栄養状態など、様々な生育条件によりダイナミックに変動するRNA修飾に着目する。また、新規RNA修飾酵素の同定や、RNA修飾に必要な代謝物を特定し、修飾反応の試験管内再構成を行うことで、修飾形成の分子機構について理解を深める。

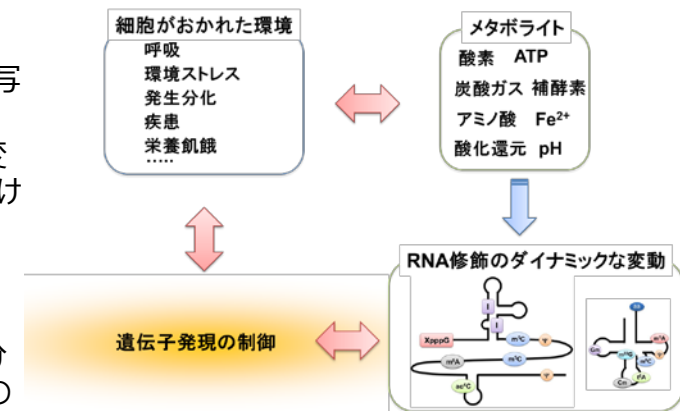
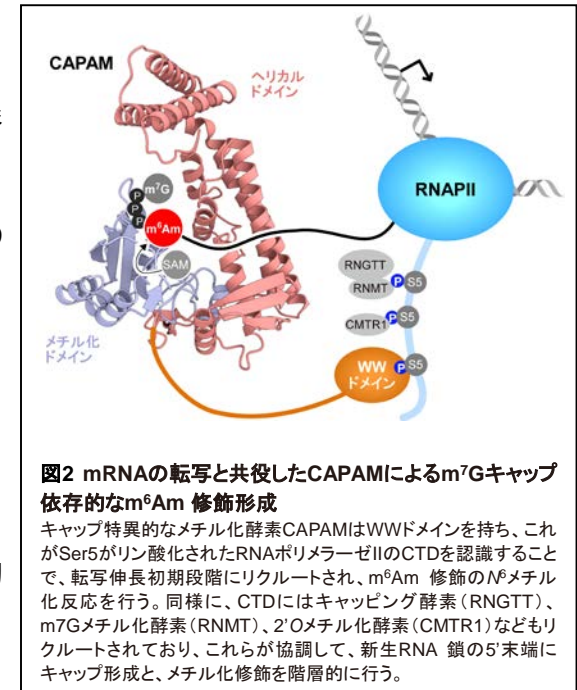


図1 RNA修飾は細胞内メタボライトによって調節される

RNA修飾の変動と生命現象

研究成果

●脊椎動物のmRNA や長鎖非コードRNAに N^6 -メチルアデノシン (m^6A) が大量に見出され、 m^6A はRNAの代謝や正常な機能に重要であることが明らかになってきた。一般に m^6A はmRNAの内部に存在しているが、脊椎動物では、mRNAの5'端構造である7-メチルグアノシン (m^7G) キャップ構造に続く1塩基目にも N^6 , 2'-O-ジメチルアデノシン (m^6Am) として存在する。この m^6Am 修飾の生合成や機能はほとんどわかっておらず、その解明のためには m^6Am 修飾の N^6 -メチル基を導入する酵素の発見が必要であった。私たちは、 m^6Am 修飾の N^6 -メチル基を導入する酵素を同定し、CAPAMと命名した(Akichika et al., *Science*, 2019)(図2)。実際にCAPAMをヒトの培養細胞において遺伝的に欠損すると、 m^6Am 修飾の N^6 -メチル基が完全に消失した。CAPAMを欠損した細胞は酸化ストレスに対する感受性を示し、 m^6Am 修飾が生理学的に重要な意義を持つことが示唆された。生化学的な解析から、CAPAMはSAMをメチル基供与体として用い、 m^7G キャップ構造特異的にメチル化することが明らかとなった。CAPAMのN末端に存在するWWドメインは、セリン5番がリン酸化されたRNAポリメラーゼII (RNAP II) のC末端ドメインに特異的に結合したことから、CAPAMは転写伸長の初期段階にRNAP IIへとリクルートされ、転写と共役しながら m^6Am 修飾を導入することが示唆された(図2)。湊木理研究室との共同研究により、CAPAMの結晶構造を明らかにし、キャップ構造特異的な N^6 -メチル基転移反応の分子基盤を解明した。mRNAの翻訳効率を網羅的に解析したところ、 m^6Am 修飾はmRNAの翻訳効率を向上する機能を持つことが示された。今後は m^6Am 修飾が変動することで調節される遺伝子発現機構の全貌を明らかにすることを目指す。CAPAMは膀胱がんとの関係が知られているが、 m^6Am 修飾の異常に起因するヒトの疾患について探求することで、最終的には病気の診断や治療法の開発につながることを期待される。



今後の展望

●生命の発生や細胞の分化など、時空間的に変動する細胞の生育状態や、様々な環境ストレスによって、遺伝子発現が転写過程で、ダイナミックに変動することが知られている。私たちは、転写後における遺伝子発現調節機構として、RNA修飾の変動に着目している。本研究では、細胞がRNA修飾の基質となるメタボライトの濃度変化を鋭敏に感知することで、修飾率がダイナミックに変動し、遺伝子発現を制御するという、これまでにない全く新しい概念の確立を目指している。特に、細胞の栄養状態や酸素濃度に応じて、変動するRNA修飾と遺伝子発現調節機構に着目した研究を行う。また、可逆的なRNA修飾の機能や制御機構について探求する。さらには、RNA修飾病の探索や発症機構を解明し、将来的な治療法を模索する。