

平成26年度(基盤研究(S))研究概要(採択時)

【基盤研究(S)】

総合系(複合領域)



研究課題名 RNA エピジェネティクスと高次生命現象

東京大学・大学院工学系研究科・教授

すずき つとむ
鈴木 勉

研究課題番号: 26220205 研究者番号: 20292782

研究分野: 複合領域

キーワード: RNA 修飾、RNA エピジェネティクス、tRNA、mRNA、rRNA、リボソーム

【研究の背景・目的】

生命の発生や細胞の分化、複雑な精神活動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。また、これら調節機構の破綻が、様々な疾患の原因になることが知られている。したがって、遺伝子発現の調節機構を解明することは、生命活動や生命現象を理解する上で最も重要な課題の一つであり、医療や創薬などの応用研究へもつながることが期待される。RNA は転写後に様々な修飾を受けることが知られており、もはやゲノム配列から知りうる情報だけで RNA の機能は語れない状況にある。また、RNA 修飾は修飾酵素の発現量や基質となるメタボライトの濃度で制御され、時間間的に変化することから、最近では RNA エピジェネティクスと呼ばれている。さらに RNA 修飾の異常は、ヒトの疾患の原因になることが知られ、RNA 修飾病という概念が定着しつつある。本研究では RNA 修飾が関与する生命現象を明らかにするとともに、RNA 修飾病の発症機構を解明することを目的とする。具体的には、(1) RNA エピジェネティクス情報の探索と機能解析、(2) RNA 修飾異常に起因する疾患の発症メカニズム、(3) DNA エピジェネティクスと RNA エピジェネティクスのクロスロードの探究、から成る三つのサブテーマを有機的に連携させながら遂行することで、転写後における遺伝子発現調節機構の基盤的知見を見出し、生命科学におけるパラダイムシフトを目指す。

【研究の方法】

細胞に存在する微量な RNA を単離精製し、RNA の高感度分析技術である RNA マススペクトロメトリーおよび RNA ケミカルバイオロジーの要素を取り入れた新しい手法を駆使することで新規 RNA 修飾の構造決定や修飾部位の同定を行うことで RNA エピジェネティクス情報をあぶりだす。また、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。さらに RNA 修飾構造を認識するリーダータンパク質の探索を行う。また、RNA 修飾酵素やその関連遺伝子のノックアウト細胞やマウスを作成し、生化学的かつ遺伝学的な手法を用いて、RNA 修飾異常に起因する疾患(RNA 修飾病)の発症機構の研究を行う。

【期待される成果と意義】

本研究では新規 RNA 修飾を同定し、RNA エピジェネティクス情報を探索することで、遺伝子発現に

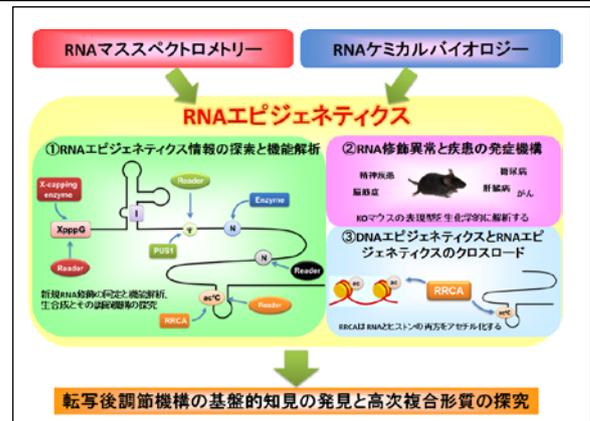


図1 RNA エピジェネティクスと高次生命現象における全く新しい調節機構が明らかになると期待される。RNA 修飾酵素とその関連遺伝子、RNA 修飾を認識するタンパク質を同定することで、RNA 修飾の機能を生化学的かつ遺伝学的に解析することが可能になり、RNA 修飾の生理学的な意義に、はじめて迫ることができる。また、RNA 修飾病の発症機構を理解することは、将来的な診断法や治療法の開発に寄与することが期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Sakurai et al. A biochemical landscape of A-to-I RNA editing in the human brain transcriptome. *Genome Res*, 24, 522-534 (2014)
- Miyauchi et al. A cyclic form of N^6 -threonylcarbamoyladenine as a widely distributed tRNA hypermodification. *Nature Chem Biol.*, 9, 105-111 (2013)
- Terasaka et al. Biogenesis of 2-*agmatinyl*cytidine catalyzed by the dual protein and RNA kinase TiaS. *Nature Struct Mol Biol.*, 18, 1268-1274 (2011)

【研究期間と研究経費】

平成26年度-30年度
150,200千円

【ホームページ等】

<http://rna.chem.t.u-tokyo.ac.jp/>
ts@chembio.t.u-tokyo.ac.jp