

RNA 修飾の変動と生命現象

Dynamic regulation of RNA modification and biological process

課題番号：18H05272

鈴木 勉 (SUZUKI, TSUTOMU)

東京大学・大学院工学系研究科・教授



研究の概要（4行以内）

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ームと呼ばれ、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。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、エピトランスクリプトーム研究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。

研究分野：分子生物学

キーワード：RNA 修飾, mRNA, tRNA, リボソーム, メタボライト

1. 研究開始当初の背景

生命の発生や細胞の分化、複雑な精神活動などに代表される高次生命現象は、遺伝子発現の微調整によって生じている。これらの調節機構が破綻すると、重篤な疾患の原因になることが知られている。したがって、遺伝子発現を調節するしくみを解明にすることは、生命現象を明らかにするだけでなく、創薬や医療などの応用研究にも大きく貢献することが期待される。RNA は遺伝情報の担い手としてだけでなく、遺伝子発現を転写や翻訳の各段階で制御することで、様々な生命現象に関与することが次第に明らかになりつつある。RNA は転写後に様々な修飾を受けることが知られており、最近ではエピトランスクリプトームと呼ばれ、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。

2. 研究の目的

RNA 修飾がタンパク質のリン酸化修飾のようにダイナミックに変動し、RNA の機能を調節するか、については、多くの議論があるもののきちんとした結論が得られていない。私たちは、細胞が RNA 修飾の基質であるメタボライドの濃度を感知することで、修飾率をダイナミックに変動させる現象を見出している。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、エピトランスクリプトーム研究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。

3. 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 修飾情報を解析する。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。さらに、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。

4. これまでの成果

新規 RNA 修飾酵素の同定とその機能解析では、大きな進展があった。一般に N^6 -メチルアデノシン (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)。CAPAM を欠損した細胞は酸化ストレスに対する感受性が亢進しており、m⁶Am 修飾が生理学的に重要な意義を持つことが示唆された。リボソームプロファイリングの結果から、m⁶Am 修飾はタンパク質合成能を向上する機能を持つことが示された。この成果は、エピトランスクリプトミクスや RNA の研究分野のみならず、生命科学の広い分野から非常に大きな反響があり、国際的にも高く評価されている。

また、新規 tRNA 修飾の同定に関しても、酢酸を基質にする新規 RNA アセチル酵素 (Taniguchi et al., *Nature Chem Biol.*, 2018)、二種類の新規 tRNA 水酸化酵素 (Sakai et al., *Nature Commun.*, 2019)、アミノカルボキシプロピル基転移酵素

(Takakura et al., *Nature Commun.*, 2019)などを報告した。また、炭酸ガスに敏感な t⁶A 修飾の生合成とワールブルク効果の関係性を示した研究(Lin et al., *Nature Commun.*, 2018)や、リボソーム生合成が SAM 感受性の rRNA メチル化修飾によって支配されていることを示した研究 (Ishiguro et al., *Nucleic Acid Res.*, 2019)は、いずれも、RNA 修飾が細胞内メタボライト濃度によってダイナミックに調節されていることを示した成果であり、本プロジェクトのコンセプトを実証した知見である。いずれも、長年培ってきた研究成果が同時期にまとまった形となったが、これらの成果は、エピトランスクリプトミクス、タンパク質合成、RNA 生物学などの研究分野の発展に、大きく貢献している。

5. 今後の計画

今後はこれまでの成果をさらに発展させ、**RNA 修飾の変動と制御**という新しい概念の確立を目指す。特に、RNA 修飾の欠損によって生じる疾患の発症メカニズムの解明や診断や治療法の開発を目指した取り組み、生育環境で変動する RNA 修飾の機能と生理的意義の探求などに注力する。低酸素環境下におけるがん細胞や細菌が、CO₂濃度依存的に t⁶A 修飾率をダイナミックに変動させる現象に着目し、RNA 修飾がタンパク質合成を制御する普遍的な生物学的な意義の探求を行う。最近、私たちは嫌気的な培養条件で特異的に生じる rRNA 修飾を発見した。またこの rRNA 修飾遺伝子を特定しており、この遺伝子を欠損させると嫌気環境での増殖が顕著に低下する表現型を示した。これらの rRNA 修飾はリボソームの機能部位に位置していることから修飾によりリボソームの活性が調節されている可能性が示唆されている。遺伝学、構造生物学、生化学を駆使し、多角的な解析を行うことで、この rRNA 修飾が担う生理学的な機能の解明を目指す。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)
Akichika, S., Hirano, S., Shichino, Y., Sugita, A., Suzuki, T., Nishimasu, H., Ishitani, R., Sugita, A., Hirose, Y., Iwasaki, S., *Nureki, O. and *Suzuki, T. +equal contribution
Cap-specific terminal N6-methylation of RNA by an RNA polymerase II-associated methyltransferase
Science, 363, eaav0080 (2019)

Takakura, M.†, Ishiguro, K.†, Akichika, S., Miyauchi, K. and *Suzuki, T.
Biogenesis and functions of aminocarboxypropyluridine in tRNA
Nature Commun., 10, 5542 (2019)

Sakai, Y., Kimura, S. and *Suzuki, T.
Dual pathways of tRNA hydroxylation ensure efficient translation by expanding decoding capability
Nature Commun., 10, 2858 (2019)

Ishiguro, K., Arai, T. and *Suzuki, T.
Depletion of S-adenosylmethionine impacts on ribosome biogenesis through hypomodification of a single rRNA methylation
Nucleic Acids Res., 47, 4226-4239 (2019)

Shinoda, S., Kitagawa, S., Nakagawa, S., Wei, F., Tomizawa, K., Araki, K., Araki, M., *Suzuki, T., and *Suzuki, T.
Mammalian NSUN2 introduces 5-methylcytidines to mitochondrial tRNAs
Nucleic Acids Res., 47, 8734-8745 (2019)

Taniguchi, T., Miyauchi, K., Sakaguchi, Y., Yamashita, S., Soma, A., Tomita, K. and *Suzuki, T.
Acetate-dependent tRNA acetylation required for decoding fidelity in protein synthesis
Nature Chem Biol., 14, 1010-1020 (2018)

Lin, H., Miyauchi, K., Harada, T., Okita, R., Takeshita, E., Komaki, H., Yagasaki, H., Fujioka, K., Goto, Y., Yanaka, K., Nakagawa, S., Sakaguchi, Y. and *Suzuki, T.
CO₂-sensitive tRNA modification associated with human mitochondrial disease
Nature Commun., 14, 9(1):1875 (2018)

RNA 修飾の生物学的な役割の解明
第 26 回木原記念財団学術賞
2018 年 4 月

7. ホームページ等
<http://rna.chem.t.u-tokyo.ac.jp/index.html>