

【基盤研究(S)】

大区分G



研究課題名 RNA 修飾の変動と生命現象

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：18H05272 研究者番号：20292782

キーワード：RNA 修飾、mRNA、tRNA、リボソーム、メタボライト

【研究の背景・目的】

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。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、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。

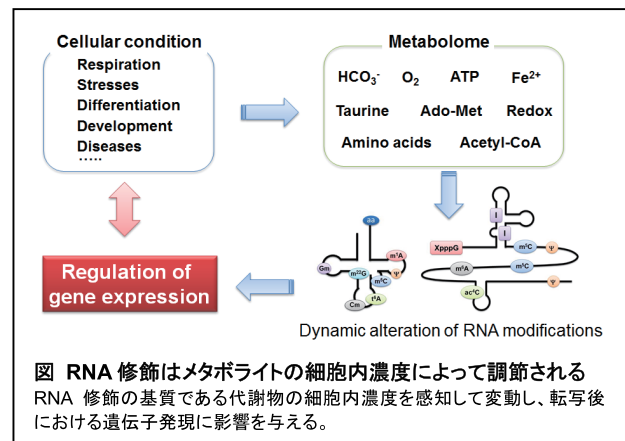
【研究の方法】

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】

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 (図) 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。



【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Taniguchi et al., Acetate-dependent tRNA acetylation required for decoding fidelity in protein synthesis. *Nature Chem Biol.*, in press (2018)
- Lin et al., CO₂-sensitive tRNA modification associated with human mitochondrial disease. *Nature Commun.*, 14, 9(1):1875 (2018)
- Nagao et al., Hydroxylation of a conserved tRNA modification establishes non-universal genetic code in echinoderm mitochondria. *Nature Struct Mol Biol.*, 24, 778-782 (2017)
- Frye et al., RNA modifications: what have we learned and where are we headed? *Nature Rev Genet.*, 17, 365-372 (2016)

【研究期間と研究経費】

平成 30 年度 - 34 年度
149,800 千円

【ホームページ等】

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