

第23回バイオメディカル研究所 インタラクティブセミナー特別版

RNA修飾が司る多彩な機能と疾患



東京大学大学院工学系研究科
化学生命工学専攻
教授
鈴木 勉 先生

学内専用申込フォーム 2024年12月18日締切
<https://forms.gle/xmXJnsoHz1bfxs9J7>

2024年12月19日（木）16:30～17:30

ハイブリッド開催 <会場> 松本キャンパス 第1臨床講堂
<WEB> Zoom

対象は全ての教職員・研究者・大学院生です。皆様のご参加をお待ちしております。

RNA修飾が司る多彩な機能と疾患

東京大学 大学院工学系研究科 化学生命工学専攻 教授
鈴木 勉

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。実際、これまでに約150種類のRNA修飾が、様々な生物種から見つかっている。RNA修飾はmRNA, tRNA, rRNAをはじめ、あらゆるnon-coding RNAにも普遍的に存在し、RNAが機能する上でこれらの修飾は重要な質的情報である。mRNAワクチンの登場で脚光を浴びているように、RNA修飾の担う役割としては、自然免疫からの回避、細胞内局在の決定、立体構造の安定化、RNA結合タンパク質との相互作用、遺伝情報の修飾と解読などが知られているが、その機能と生合成過程には未解明な部分が多く残されている。近年、真核生物のmRNAやnon-coding RNAに大量のイノシン(I)やN6-メチルアデノシン(m6A)をはじめとするいくつかの修飾が見出され、遺伝子発現が転写後修飾によって制御されるエピトランスクリプトミクスという概念が生まれている。また、RNA修飾の異常はヒトの疾患の原因になることが知られている。私たちは、ミトコンドリア脳筋症の代表病型であるMELASやMERRFが、tRNAの修飾欠損で生じることを明らかにし、RNAの修飾異常が疾患の原因になる“RNA修飾病”という概念を提唱した。実際、RNAの修飾遺伝子の変異が、糖尿病や精神神経疾患などさまざまな疾患の原因であることが明らかになり、RNA修飾と疾患との関連が注目されている。

私たちは、RNA修飾が担う生命現象を明らかにすることを目標に研究を行っている。特に、新規RNA修飾の探索と構造決定は、RNAが有する化学的な多様性を探求する上で大きな意義がある。さらに、RNA修飾の生合成に関わる酵素や遺伝子の同定は、RNA修飾の生合成経路を明らかにするだけでなく、RNA修飾の生理的な機能を解明するために必要である。

tRNAには多彩な化学修飾が含まれており、これらはタンパク質合成を行うために重要な役割を担っている。キューオシン(queuosine: Q)は7-デアザグアノシン骨格およびシクロペンテン環を持つことが特徴であり、バクテリアおよび真核生物に広く存在するtRNA修飾である。Qおよびその誘導体は、特定のtRNAのアンチコドンに存在する。ヒトや脊椎動物では、Qにガラクトースが付加したガラクトシルQ(galQ)と、マンノースが付加したマンノシルQ(manQ)が存在する。これらの糖付加Q修飾の機能は、その発見から約半世紀もの間、不明なままであったが、最近私たちはgalQとmanQの形成を担う糖転移酵素を同定し、糖付加Q修飾の生合成機構を解明した。糖付加Q修飾を欠損した細胞やゼブラフィッシュの解析から、tRNAの糖付加Q修飾は適切な翻訳速度を調節することでプロテオスタシスを維持し、個体の正常な生育に寄与することを明らかにした。さらに、クライオ電子顕微鏡を用い、ヒトリボソームとtRNAの複合体の立体構造を解明し、糖付加Q修飾がコドン解読を制御する分子基盤を明らかにした。