

ERATO 鈴木 RNA 修飾生命機能プロジェクト中間評価報告書

【研究総括】鈴木 勉(東京大学 大学院工学系研究科 教授)

【分科会委員】(敬称略、五十音順)

大儀 和宏(武田薬品工業株式会社 リサーチ ニューロサイエンス創薬ユニット NOE プロダクション
研究所 サイエнтиフィックフェロー)

杉本 亜砂子(副委員長; 東北大学 大学院生命科学研究科 教授)

深水 昭吉(筑波大学生存ダイナミクス研究センター長 教授)

米田 悦啓(委員長; 阪大微生物病研究会 理事長)

Sebastian Leidel (Research Group for RNA Biochemistry, Department of Chemistry and Biochemistry,
University of Bern, Professor)

【研究プロジェクトの概要、研究プロジェクト(領域)の設定および運営に対して】

本プロジェクトは、RNA 修飾がどのような機能を有しているのかという、数十年にわたって未解明だった根本的な疑問に対して答えを導き出せる新しい解析方法の開発を軸とした研究構想に基づいて発足した。海外でもいくつかのグループが同様の研究を行っているが、従来法での RNA 修飾解析研究は限界に直面している。本プロジェクトは、他では模倣できない RNA 修飾を正確に解析する技術を開発しながら、数多くの新しい RNA 修飾を発見し、さらには RNA 修飾による極性の変化や、高次構造の形成・安定化を紐付けて、個々の RNA 修飾の持つ生理的意義を解明することで、RNA 修飾が司る生命機能ダイナミクスを探究し、将来的な創薬・治療のための技術基盤の確立を目指した挑戦的かつ独創的な研究プロジェクトと高く評価できる。

研究グループは、①生化学、②生理学、③情報解析、④一分子計測という 4 つのグループを設置し、各グループのグループリーダーには、これから活躍が期待できる若手研究者を任命した。これら 4 つの異なる視点を有する研究グループが有機的に融合して、分子から個体までを網羅する横断的な研究が推進されており、その効率的な運営は高く評価できる。また、新たに独立して研究室の運営に取り組む若手研究者も輩出しており、人材育成における鈴木研究総括のリーダーシップが発揮されている。

【研究の達成状況および得られた研究成果】

本プロジェクトでは、RNA 修飾が担う機能と普遍的な生命現象との関わりを明らかにするために、RNA 修飾を「見つける」、「調べる」、「操る」という 3 つのサブプロジェクトを掲げている。RNA 修飾を「見つける」では、ヒトを含む様々な生物から単離精製した RNA 分子を高感度質量分析法により解析して新規 RNA 修飾の化学構造を決定することを、RNA 修飾を「調べる」では、RNA 修飾酵素やその遺伝子を同定して RNA 修飾の生合成や機能を解明することを、RNA 修飾を「操る」では、RNA 修飾を人為的に操作して遺伝子発現を制御することを目標に設定し、4 つのグループが連携しながら研究を実施している。

生化学グループでは、生化学・構造生物学・分子生物学・発生生物学などを統合的に活用した分野横断的な研究によって、画期的な発見が数多くなされている。具体的には、好熱性アーキア由来 tRNA から RNA 鎖内部に新規のリン酸化修飾体を発見した。この修飾体が tRNA の安定化と細胞の耐熱性に寄与すること、さらに、リン酸化酵素と脱リン酸化酵素を同定し、この修飾が可逆的であることも明らかにした。また、多くの生物に見られるキューオシン修飾を有する細胞質 tRNA の中で、チロシンとアスパラギン酸に対応する tRNA は、糖付加体として存在することが知られていたが、その機能や生合成経路は不明であった。これらの tRNA のグリコシル化を担う糖転移酵素を発見し、生合成経路を世界で初めて明らかにした。さらに、糖付加修飾が適切に翻訳速度を調節することを分子レベルで実証すると共に、糖転移酵素をノックアウトしたゼブラフィッシュの解析から、糖付加修飾がタンパク質の恒常性の維持に重要

な役割を担っていることを示した。

生理学グループでは、tRNA メチル化の脳の記憶学習異常への寄与や、ミトコンドリア tRNA 修飾の異常がミトコンドリア疾患の要因となることなど、個体レベルでの RNA 修飾の意義の解明につながる独自性の高い成果をあげている。

情報解析グループでは、ナノポアシーケンサーと機械学習モデルを統合的に用いた RNA 修飾の高精度検出法の開発を進めている。細胞から抽出した全 tRNA を未分画のままナノポアシーケンスを行い、個々の tRNA が通過した際に生じる特徴的な電流波形のパターンの深層学習から、その配列を読むことなく 1 分子ごとに tRNA 種を特定する分類器の開発を目指している。これまでに、大腸菌の全 48 種類の tRNA に対して 98%を超える高い精度で分類することに成功した。

一分子計測グループでは、マイクロ流体デバイスを利用して作成した人工細胞を用いて、中赤外光照射により翻訳反応抑制が可能であることを示すなど、中赤外光による一分子赤外分光法の開発に進展がみられるが、細胞内での RNA 修飾を制御するまでにはまだかなりの距離があると思われる。特定の RNA 修飾の操作にまで特異性をあげられるのか、*in vitro* で成功したとしても生細胞レベルに適用できるのか、その道筋がいまだクリアではないように思われる。まずは前者を着実に実施し、その過程で得られたデータに基づいて中赤外光照射がどのような生命現象の操作に適しているのかについて慎重に検討しながら進めてほしい。

以上のように、本プロジェクトは RNA 修飾の研究において極めて高いレベルの研究と国際的なプレゼンスを維持しており、トップランナーと言える成果を創出している。これまでに、Nature や Cell 誌等のトップジャーナルを含む国際誌に 53 報もの論文を発表しており(2024 年 2 月時点)、データの量・質いずれをとっても大変優れた内容で賞賛に値する。また、特許も 8 件出願しており(同上)、将来的な創薬・治療のための技術基盤の確立に資する成果を創出している。本プロジェクトの中間時点で明らかになった RNA 修飾の生理的意義は、生命科学の新しい分野を開拓しつつあり、またナノポアシーケンス技術の向上や、コロナウイルスを標的とした化合物スクリーニングなど、医療への応用展開も期待できる成果があげられつつあると高く評価できる。

本プロジェクトで掲げた、RNA 修飾を「見つける」、「調べる」、「操る」の 3 つのサブプロジェクトのうち RNA 修飾を「操る」サブプロジェクトは、技術的に大変難しい課題に挑戦しており、他の 2 つサブプロジェクトと比較すると明確な出力が見えにくいことが大きな課題であった。しかしながら、RNA 修飾を操るという技術開発に向けても、大きな進捗が認められつつあり、細胞内の RNA 修飾を制御する技術の開発が進めば、生命科学への全く新しいインパクトにつながる事が期待できる。

【その他特記すべき事項】

リサーチセミナーやシンポジウムの開催、高校での出前講義など、積極的に科学技術コミュニケーション活動(アウトリーチ活動)を図っており、社会への情報発信に努めている。また、次世代の科学研究を担う若手研究者の育成と発掘には、研究とは異なるアプローチが必要であることを鈴木研究総括もよく理解し、苦心していることが感じられた。その中で、複数の若手研究者が ERATO 期間内に PI ポジションを得て独立しており、人材育成においても成果を上げていると評価できる。鈴木研究総括は、世界トップレベルの学術集会には必ず招待される tRNA 修飾研究の世界的リーダーであり、本プロジェクトから、産・官・学で活躍するさらに多くの若手が輩出されるものと期待する。

以上を総合すると、本プロジェクトは全体的に順調に進捗し、戦略目標「最先端光科学技術を駆使した革新的基盤技術の創成」及び、戦略目標「細胞内構成因子の動態と機能」の達成に資する十分な成果が得られていると評価する。

以上