

「ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術」  
平成25年度採択研究代表者

H28 年度 実績報告書
-----------------

磯辺 俊明

首都大学東京大学院理工学研究科  
特任教授

「RNA 代謝異常症のリボヌクレオプロテオミクス解析と構造生命科学への展開」

## § 1. 研究実施体制

### (1)「磯辺」グループ

① 研究代表者:磯辺 俊明 (首都大学東京 大学院理工学研究科 特任教授)

② 研究項目

RNA 解析のための質量分析技術の高度化研究

### (2)「高橋」グループ

① 主たる共同研究者:高橋 信弘(東京農工大学農学研究院 教授)

② 研究項目

リボヌクレオプロテオミクス研究基盤の構築

### (3)「中山」グループ

① 主たる共同研究者:中山 洋(理化学研究所 環境資源科学研究センター 専任研究員)

② 研究項目

RNA 解析ソフトウェアの高度化研究

## § 2. 研究実施の概要

本研究では、研究代表者らが開発を進めてきた我が国発の質量分析法を中心とする分析技術とゲノム検索エンジン Ariadne を組み込んだ世界で唯一の RNA 解析システムをさらに高度化し、プロテオミクスを基礎とした相互作用解析法と融合することで、RNA とタンパク質の相互作用によって形成される複合体の複雑なネットワークの実態とダイナミクスを定量的に解析できるリボヌクレオプロテオミクス研究の基盤作りを目指した。また、これらの技術を RNA 代謝異常症の原因遺伝子産物が形成する RNP 複合体の解析に適用することで、その細胞内での役割や病理との繋がりを解析することを目標とした。

RNA 代謝異常症の解析では、脊髄性筋萎縮症 (SMA) に関わる RNA の品質管理機構の研究を継続し、核内に存在する SMN 複合体の構成成分である CHTOP タンパク質の自律的な発現調節機構を明らかにすることで、これが悪性度の高い脳腫瘍である神経膠腫 (グリオーマ) や世界で最も患者数の多いサラセミアや鎌形赤血球などの遺伝性貧血症の治療法に結びつく可能性を示唆した。またカナダ・トロント大学と共同して SNM 複合体の構成成分である Gemin5 の結晶構造を決定し、遺伝子のスプライシング反応における Gemin5 の役割を明らかにした。筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の原因として知られる TDP-43 の研究では、これまでに蓄積してきたミトコンドリアでの機能を裏付ける証拠を追加して論文を投稿した。さらに本年度の研究では、新たに先天性角化異常症の原因として知られる 3'-5' エキソヌクレアーゼ (PARN) を含む RNP 複合体を同定してリボソーム生合成過程での役割を明らかにし、またオーストラリア・ラトローベ大学との共同研究では大腸癌細胞が放出する多種類の分泌顆粒・エキソソームが内包する RNA 成分の同定に成功した<sup>(未発行論文)</sup>。

一方、こうしたリボヌクレオプロテオミクス研究の基盤となる RNA 解析システムの高度化を目指す研究では、RNA のイオン化を補助するデバイスの試作と性能評価、改良によって RNA 分析の実用的な安定性を格段に向上させると同時に従来法の約3倍の高感度化を実現した<sup>(特許出願準備中)</sup>。また、これまでの研究で開発した革新的な RNA 転写後修飾の網羅的な同定・定量法 (Stable Isotope-labeled Ribonucleic Acid as Internal Standard: SILNAS 法) と、独自に開発を進めている RNA 解析支援ソフトウェア (Ariadne) の高性能化によって、真核生物のモデルとして研究が進んでいる出芽酵母のリボソームを構成する4種類の rRNA に存在するすべての修飾塩基を網羅した全化学構造を決定して rRNA における転写後修飾の意義を議論し、さらには最も複雑な生合成経路によって合成され、多くの疾患の原因としても知られている巨大なヒト rRNA の全化学構造の解析を進めた。この課題に関する特筆できる成果は、上記の研究によって RNA の転写後修飾をはじめて生物進化の観点から俯瞰できるようになったこと、また部位ごとの修飾率を定量することで RNA の修飾と細胞機能の関係をより精密に解析できるようになったことが挙げられる。本研究で開発を進めている RNA の質量分析システムは、RNA とタンパク質の相互作用に依存した細胞機能の解析だけでなく、その異常に起因する多くのヒトの疾病の原因の解明から早期診断のためのバイオマーカーの開発、さらには治療を目指す創薬研究のための強力な手段となることが期待される。

代表的原著論文

*Izumikawa K et al, Nucleic Acids Research 2016, 44 (18):8951-8961*