

磯辺 俊明

首都大学東京大学院理工学研究科  
特任教授

RNA 代謝異常症のリボス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 (東京農工大学大学院農学研究院 教授)
- ② 研究項目
  - ・リボス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 RNA 解析支援ソフトウェア Ariadne を組み込んだ世界で唯一の RNA 解析システムを高度化し、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ス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、SMN 複合体に関わるスプライソソーム構成成分 (U snRNPs) 生合成過程においてポリウリジル化を受けた U2-tfs (truncated forms of U2 snRNA) 分子を介した新たな分解経路を明らかにした<sup>6)</sup>。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、TDP-43 がミトコンドリア DNA 転写産物を安定化することで核由来リボヌクレアーゼ RNaseP による切断を制御しており、ALS ではこの切断が異常になることでミトコンドリア機能が阻害されるとの仮説を提唱した<sup>3)</sup>。また、先天性角化異常症の原因遺伝子産物として知られる 3'-5'エキソヌクレアーゼ (PARN) の研究では、PARN が 18S 小サブユニットの生合成の最終段階に関わることを見出した。この成果は競合するスイス・フランスのグループに 3 ヶ月先んじて公表された。また、細胞が分泌するエクソソームの単離技術、RNA-タンパク質間相互作用解析技術や結晶構造解析技術などを有するオーストラリア・ラトローベ大学、カナダトロント大学などの海外研究グループと癌や神経疾患の臨床マーカー・医薬品開発に向けた共同研究を推進し、その成果の一つとして結腸癌のマーカーとなり得る特定のマイクロ RNA を特定した。

一方、こうしたリボス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 質量分析法の実用的な安定性を格段に向上させるイオン化補助デバイスを完成して特許を出願した。また、これまでに開発した革新的な RNA 転写後修飾の網羅的な同定・定量法 (SILNAS 法) と Ariadne の高性能化によって、ヒト 80S リボソームを構成する巨大な rRNA の全化学構造を決定した。この研究で特筆できる成果は、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、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精密に解析できるようになったこと、さらにはヒトの遺伝性疾患である先天性角化硬化症の原因が rRNA の特定のウリジンの擬ウリジル化反応の異常に起因する可能性を示唆できたことが挙げられる。さらに本年度はイスラエル・ワイツマン研究所 Ada Yonath 教授らの構造解析グループと共同で世界約 100 ヶ国に 1,200 万人の患者がいる重篤な感染症であるリーシュマニア症の治療薬「パロモマイシン」の分子標的に関する研究を行い、この薬物がリーシュマニア症の原因となる寄生虫の細胞質リボソームに存在する遺伝暗号解読部位に直接結合して翻訳を阻害すること、さらにその結合には暗号解読部位に存在するヌクレオチドのメチル化修飾が重要であることを明らかにした<sup>4)</sup>。この研究はリーシュマニアに対するパロモマイシンの作用機構を原子レベルで明らか

にだけでなく、さらに有効なリーシュマニア症治療薬の開発に繋がる成果として評価される。このように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や、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できる。

#### 代表的原著論文

Izumikawa, K., Nobe, Y., Yoshikawa, H., Ishikawa, H., Miura, Y., Nakayama, H., Nonaka, T., Hasegawa, M., Egawa, N., Inoue, H., Nishikawa, K., Yamano, K., Taoka, M., Yamauchi, Y., Isobe, T., Simpson, R.J., and Takahashi, N., "TDP-43 stabilises the processing intermediates of mitochondrial transcripts". *Sci. Rep.* 7(1):7709. Aug. 9, 2017