

令和3年1月19日

報道機関 各位

東北大学加齢医学研究所
東北大学大学院薬学研究科
熊本大学大学院生命科学研究部
東京大学大学院工学系研究科
東京大学大学院理学系研究科
科学技術振興機構 (JST)

シグナル情報伝達を担う RNA 由来の液性因子を発見 -炎症疾患の新たな核酸医薬開発に期待-

【発表のポイント】

- 生体内に存在する「 N^6 -メチルアデノシン(m^6A)^{注1)}」がアレルギーなどの炎症を引き起こすことを発見しました。
- m^6A をはじめとする修飾ヌクレオシド^{注2)}は、修飾された RNA の代謝産物として生体内に存在することが知られていましたが、生理的意義は不明でした。
- RNA 修飾を網羅的に検出する RNA モドミクス解析^{注3)}を用い、修飾ヌクレオシドが受容体シグナル応答を強く引き起こし生理作用を持つことを初めて明らかにしました。

【概要】

RNA がメチル化などの修飾を受けることが近年明らかになり、RNA 修飾研究が世界的に盛んな研究分野となっています。東北大学加齢医学研究所の小川亜希子助教と魏范研教授(前熊本大学大学院生命科学研究部)は、RNA 修飾を網羅的に検出する「モードミクス技術」を用いて解析し、東北大学大学院薬学研究科の井上飛鳥准教授、熊本大学大学院生命科学研究部の富澤一仁教授、井上俊洋教授、熊本大学病院の谷原秀信病院長、東京大学大学院工学系研究科の鈴木勉教授、東京大学大学院理学系研究科の志甫谷渉助教、濡木理教授らと共同研究を行い、RNA 修飾の代謝後に生じる「 N^6 -メチルアデノシン(m^6A)」が強力な受容体シグナル応答を引き起こし、アレルギーなどの炎症を惹起することを発見しました(図1)。

これまで RNA 修飾の細胞内の機能については数多くの報告がありますが、代謝後に細胞外へ分泌される因子の生理作用については知られていませんでした。生体内の生理活性を持つ液性因子として、RNA 由来の修飾ヌクレオシドが重要な役割を担うことを新たに提唱しました。今後、血液中・尿中あるいは眼内の修飾ヌクレオシドを調べることで、様々な疾患に対する診断や治療の発展が期待されます。

本研究結果は1月20日付(米国時間1月19日)の米科学誌「Molecular Cell」に掲載予定です。

【問い合わせ先】

東北大学加齢医学研究所
モードミクス医学分野 教授 魏 范研
E-mail: fanyan.wei.d3@tohoku.ac.jp
tel: 022-717-8562

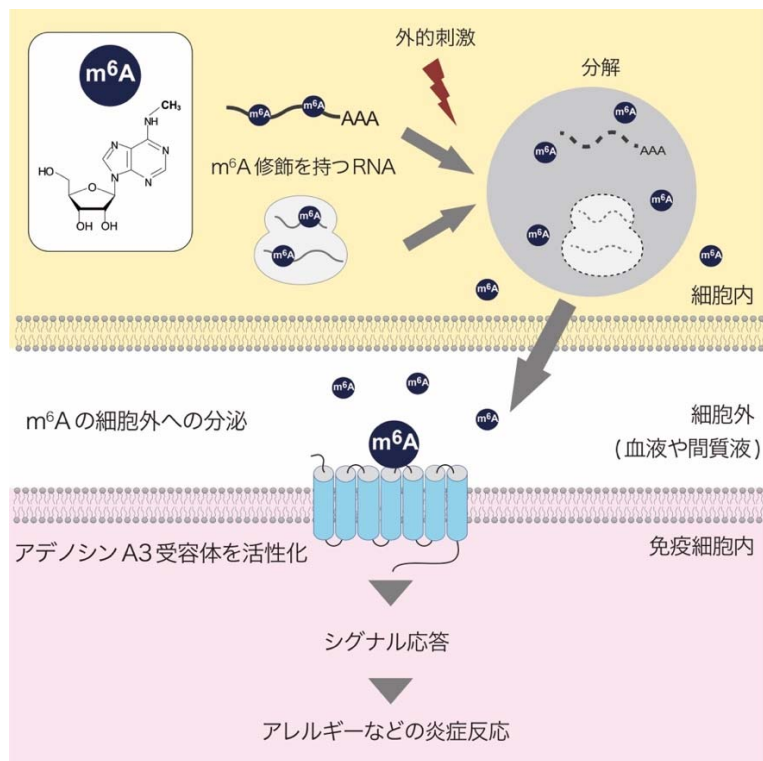


図 1 本研究の概要

【詳細な説明】

(1) 研究の背景

RNA は A・U・G・C の 4 種類の塩基、糖とリン酸から構成される核酸であり、遺伝情報の伝達を行いセントラルドグマの根幹的な役割を担う分子です。RNA に施される複雑な修飾が近年次々に見つかり、すべての生物種を合わせて約 150 種類もの RNA 修飾が明らかになり、この RNA 修飾が翻訳後の新たな転写調節機構として着目されています。魏教授らのグループは、質量分析による高感度かつ網羅的な RNA 修飾分析法である「RNA モドミクス法」を用いて、これまでに RNA 修飾異常とヒト疾患発症との関連を明らかにしてきました (Wei et al., Cell Metab, 2015 他)。

修飾された RNA が代謝されると産物として修飾ヌクレオシドが生じます。修飾ヌクレオシドは細胞外液である血清や尿中へ排出され、その一部は病態により量が変動するバイオマーカーとして知られていましたが、生理活性意義については未解明でした。

(2) 本研究の成果

まず体液中の修飾ヌクレオシドの分布を調べるため、ヒトを含む様々な生物種の細胞外液でモドミクス解析を行いました。存在の多い 20 種類の修飾ヌクレオシドのアデノシン受容体に対する活性能を調べたところ、修飾ヌクレオシドの中で m⁶A (N⁶-メチルアデノシン) がアデノシン A3 受容体に対する高い活性を有していることがわかり、その活性能は未修飾のアデノシンの約 10 倍以上も強力でした (図 2)。

	t ⁶ A	m ¹ A	ms ² t ⁶ A	m ⁶ A	m ⁵ A _m	A _m	ms ² t ⁶ A	Y	acp ³ U	D	U _m	ac ⁴ C	C _m	m ⁶ C	m ² G	m ¹ G	G _m	m ² G	m ¹ I	I _m	
アデノシンA1受容体																					
アデノシンA2A受容体																					
アデノシンA2B受容体																					
アデノシンA3受容体				●																	

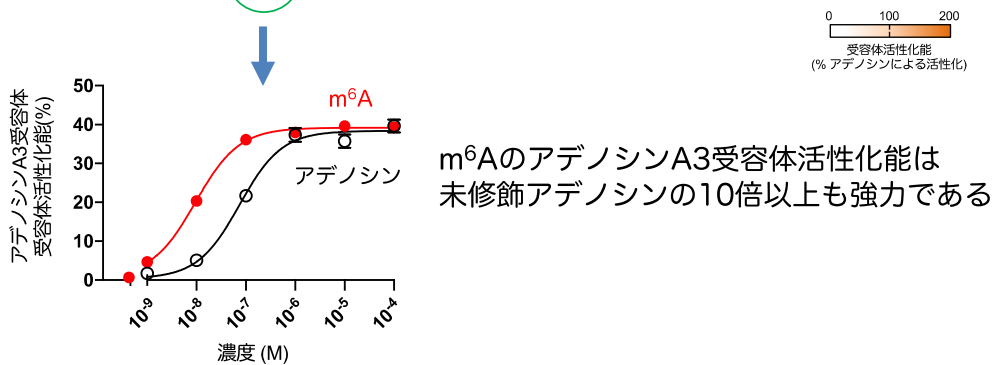


図2 修飾ヌクレオシドのアデノシン受容体活性化能スクリーニング

既知のシグナル因子の多くは刺激に応じて量変動するため、次に m⁶A が変動するか調べたところ、細胞障害などの外的刺激が加わった際に、生体や培養細胞で m⁶A が特異的に増えることがわかりました。この変動は未修飾のアデノシンとは異なるパターンを示し (図 3)、細胞内小器官のリソソーム依存的で、生体内でアデノシンと独立したシグナル応答を惹起している可能性があります。アデノシン A3 受容体はアレルギーを含む炎症に関わるため、細胞・動物モデルを用いて作用を調べたところ、m⁶A は I 型アレルギー反応や炎症性サイトカインの産生を誘導していました(図 4)。

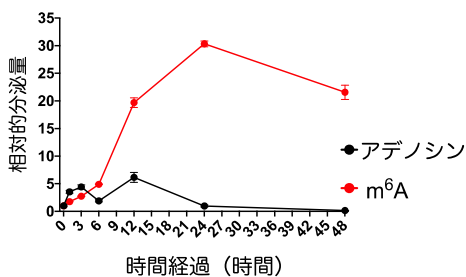
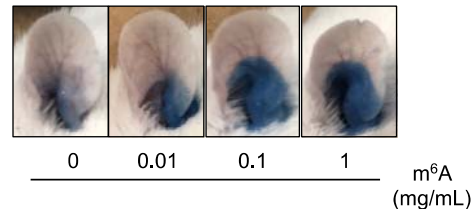


図3 m⁶Aとアデノシンは細胞障害時に異なる分泌パターンを示す



I型アレルギーが起きると青色色素が血管外へ漏出する

図4 m⁶Aはアレルギーを惹起する

最後に、なぜ m⁶A がアデノシン A3 受容体に特異的な活性能を有するのかを、ホモロジーモデリングによる予測構造から調べました。その結果、m⁶A のメチル基とより強い分子間力で結合するアデノシン A3 受容体の特異的な疎水性アミノ酸残基を見いだしました(図 5)。さらにこのアデノシン A3 受容体のアミノ酸残基は生物の進化の過程で変動し、配列の相違と m⁶A の活性能が強く相関しており、大型の哺乳動物で特に強い活性を持つことがわかりました。すなわち m⁶A の A3 受容体活

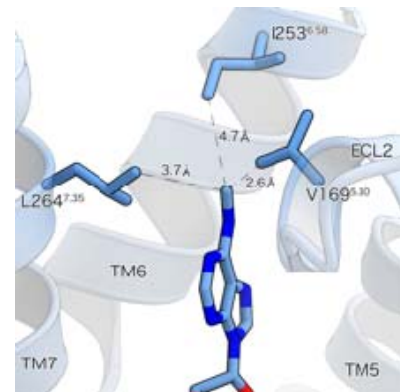


図5 予測されたm⁶AとアデノシンA3受容体の結合様式

性化能は進化的なアミノ酸配列の変化により獲得されたものである可能性があると言えます。

(3) 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

今回、RNA 修飾の代謝産物の1つである m^6A が、生体内で受容体を強力に活性化して生理作用・病的作用を起こすことを明らかにしました。アデノシンの生理作用が発見されて以来約 90 年ぶりに、生体内に存在しアデノシンよりも強力なヌクレオシドを見いだしたことになります。

本研究成果により、従来の概念に存在しない新しい液性因子として、RNA 由来の修飾ヌクレオシドが生体機能に関わる可能性が示されました。修飾ヌクレオシドのさらなる研究によって、全く新しい核酸医薬開発への基盤研究となることが期待されます。

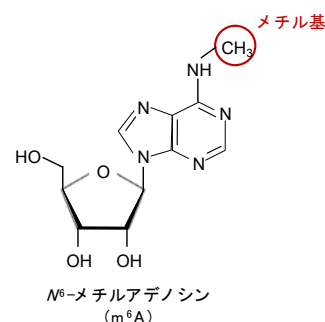
(4) 研究者のコメント(小川 亜希子 助教・魏 范研 教授)

細胞外における液性因子としての修飾ヌクレオシドの研究は、まさに始まったばかりです。本研究を皮切りに、RNA 修飾の包括的な理解が進み、様々な疾患の原因解明や治療開発へつながるよう、今後も精力的に研究を続けていきたいと思っております。

【補足説明】

注 1) N^6 -メチルアデノシン(m^6A)

アデノシンの 6 位の窒素原子がメチル化された分子。 $mRNA$ に最も豊富に存在する修飾の1つである。近年、 m^6A 修飾が $mRNA$ に存在し、 $mRNA$ の局在、安定性、翻訳効率を制御し、胚発生などの生命現象に関わることが明らかになり、現在最も注目度の高い RNA 修飾である。



注 2) 修飾ヌクレオシド

ヌクレオシドとは塩基と糖が結合した分子で、RNA の原材料の1つ。修飾ヌクレオシドとは、ヌクレオシドの塩基あるいは糖にメチル化やアセチル化などの修飾が施された分子。

注 3) RNA モドミクス法

質量分析によって、高感度かつ網羅的に RNA 修飾を検出する分析法。

【研究資金】

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金、科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究事業 さきがけ(研究領域: 疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出、研究総括: 小田 吉哉、研究者: 魏 范研)、および ERATO「鈴木 RNA 修飾生命機能プロジェクト」(研究総括: 鈴木 勉)、熊本大学病院臨床・基礎連携プロジェクト支援経費などの支援を受けて行われました。