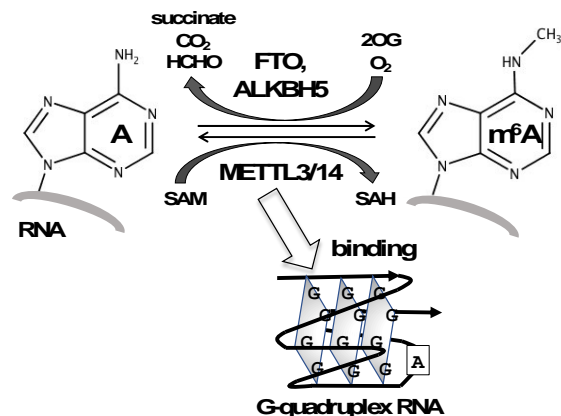


# A1-03

## 核酸構造の多元機能とエピトランスクリプトームとの接点を知る

今西未来（京大化研）

遺伝子発現は、DNA や RNA の塩基配列の並びのみならず、核酸の化学修飾や高次構造といった高次情報によって精密に制御される。エピトランスクリプトームと呼ばれる RNA の化学修飾は、ゲノムから転写された情報を、タンパク質に変換する過程で重要な役割を果たす。特に、高頻度で転写産物に存在する *N*<sup>6</sup>-メチルアデノシン (*m*<sup>6</sup>A) は RNA の安定性や局在、翻訳などを制御し、発生や分化、ガン化、体内時計などにも関わる。アデノシンのメチル化は主にメチル化酵素 METTL3/METTL14 (METTL3/14) 複合体により担われ、また鉄(II)-ケトグルタル酸依存性ジオキシゲナーゼ FTO、ALKBH5 により脱メチル化される。



私は、核酸修飾の役割を知るための方法論の構築と、核酸修飾と高次構造との接点の解明を通して、核酸の多元機能を明らかにしたいと考えている。

個々の *m*<sup>6</sup>A の役割を明らかにするためのツール開発のため、まず、特定のアデノシンのメチル化を配列選択的かつ適切なタイミングで脱メチル化するシステムの構築に取り組んだ。結合する RNA の配列を自在に変えることができる RNA 結合タンパク質 PUF を用い、脱メチル化酵素 FTO との融合タンパク質 FTO-PUF を作製したところ、これらの人工タンパク質は、PUF の結合配列近傍の *m*<sup>6</sup>A の脱メチル化を優先的に制御することが示唆された<sup>1)</sup>。さらに、FTO に改変を加えることで、標的特異性の高い脱メチル化を達成した。種々の生命現象における *m*<sup>6</sup>A の役割の解明への応用が期待される。

また天然のメチル化システムにおいて、METTL3 がメチル化触媒能を、METTL14 は RNA に対する足場として機能することが知られている。通常、ストップコドン周辺や 3'非翻訳領域に *m*<sup>6</sup>A は多く見られるが、バイオインフォマティクス解析から、いくつかのウイルス RNA においては、*m*<sup>6</sup>A の多くが核酸の非標準構造であるグアニン四重鎖 (G4) 形成 RNA 配列の近傍に存在することが示唆されている<sup>2)</sup>。そこで、METTL14 の RNA 結合特性に着目することで、核酸高次構造と核酸修飾との接点を探ることができないかと考えた。METTL14 の RNA 結合を担う RGG ドメインの RNA 結合性を評価した結果、非 G4 形成 RNA と比べて G4 構造 RNA に高い親和性で結合し、夾雑 RNA が過剰に存在する条件においても、G4 構造 RNA 近傍のアデノシンを特異的にメチル化することが明らかになった<sup>3)</sup>。エピトランスクリプトーム制御における G4 構造 RNA の新たな知見を提供するものだと考えられる。

1) K. Shinoda, A. Suda, K. Otonari, S. Futaki, M. Imanishi, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 1365.

2) A. M. Fleming, N. L. B. Nguyen, C. J. Burrows, *ACS. Cent. Sci.* **2019**, 5, 218.

3) A. Yoshida, T. Oyoshi, A. Suda, S. Futaki, M. Imanishi, *Nucleic Acids Res.* **2022**, 50, 449.

### PROFILE

今西未来（京都大学化学研究所 准教授）

① 2002 年京都大学大学院薬学研究科博士後期課程修了、博士（薬学）。カリフォルニア大学サンフランシスコ校博士研究員、京都大学化学研究所 助手（助教）、講師を経て、2019 年より現職。②核酸結合タンパク質のデザインを通して、核酸修飾や核酸高次構造の機能解明や生命現象解明を目指している。趣味はピアノ。