2024 年度

創発的研究支援事業　年次報告書【公開版】

研究担当者	魏范研
研究機関名	東北大学
所属部署名	加齢医学研究所
役職名	教授
研究課題名	RNA 修飾が創発する生命原理の理解と応用
研究実施期間	2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

研究成果の概要

本研究者は、RNA 修飾の生理的・病理的意義の解明に向けて研究を進めている。今年度では、m6A、m66A、i6A の代謝経路の解明ならびに疾患発症に与える影響を明らかにした。m6A、m66A、i6A の代謝酵素として Adenosine Kinase (ADK)を発見し、リン酸化酵素アッセイを行った。その結果、ADK は未修飾アデノシンと同等の活性で m6A、m66A、i6A をリン酸化し、m6AMP、m66AMP、i6AMP を産生することを明らかにした。このことは、細胞は RNA 代謝から生じる m6A、m66A、i6A が蓄積しないように、m6A、m66A、i6A 濃度を効率よくリン酸化しうることを意味する。次に、ADK による m6A、m66A、i6A のリン酸化の意義を検証するため、ADK 欠損マウスを作製して表現型解析を行った。ADK 欠損マウスの多くは胎生致死という劇的な表現型を示した。欠損のマウス臓器中では未修飾アデノシンの量が変化しなかったが、m6A、m66A、i6A が大量に蓄積した。このことは、ADK は生体内で m6A、m66A、i6A を選択的に代謝する酵素であり、m6A、m66A、i6A の蓄積が生体に障害を与えうることを意味する。本研究内容を含めた成果は、論文投稿し、プレプリントサーバーにも公開済みである（bioRxiv 2024.05.23.595515)。加えて、他の創発研究者と共同研究を行い、ミトコンドリア tRNA のタウリン修飾欠損マウスの解析を実施し、タウリン修飾が胎児期造血に不可欠であることを示した論文に貢献した（Sci Adv. 2025 Feb 21;11(8):eadu3011)。また、ミトコンドリアの活性測定を測定し、肝臓における G タンパクシグナルの活性化が脂肪肝と肥満に与える影響を明らかにした論文に貢献した（Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2025 Feb;1871(2):167566.)。