

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 | 小川亜希子 |
| 研究機関名 | 東北大学 加齢医学研究所 |
| 所属部署名 | モドミクス医学分野 |
| 役職名 | 助教 |
| 研究課題名 | エピトランスクリプトームが開拓する新しい眼内病態生理学 |
| 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

本研究は RNA 修飾と RNA 修飾が代謝されて生じる修飾ヌクレオシドの眼内領域を中心とする生理機能の同定に向けて取り組んでいる。2024 年度は下記の研究に取り組んだ。

1. 修飾ヌクレオシドの受容体リガンドとしての構造基盤の解明：2021 年に報告した m6A (N6-methyladenosine) とその受容体 (adenosine A3 受容体) について、クライオ電顕構造を報告した (Nat Commun. 2024, 15(1):9294.)。研究担当者は共同著者として、約 40 種類の修飾ヌクレオシドの 4 種アデノシン受容体へのリガンド能の測定と、約 30 種類の変異受容体によるリガンド能の変化を測定した。
2. 眼内を含む生体内に存在する修飾ヌクレオシドの生理機能探索の中で新たに同定した細胞傷害性ヌクレオシドの代謝機構と代謝経路による生体ホメオスタシスの破綻を明らかにした。特に 1 つの代謝酵素の欠損により細胞傷害性修飾ヌクレオシドが蓄積して脂質代謝異常が起こるが、両者の因果関係を明らかにするために、ビオチン結合修飾ヌクレオシドを作成してケミカルプロテオミクスを行った。一連の成果は投稿中であるが、プレプリント誌に報告している (doi: <https://doi.org/10.1101/2024.05.23.595515>)
3. 眼内における修飾ヌクレオシドレベルの変動について、genetic モデルと長期 (1 年) にわたる環境誘導モデルの 2 種類を作成した。次年度はこの解析に取り組む予定である。