



広島大学



RITSUMEIKAN
UNIVERSITY

【本件リリース先】

文部科学記者会、科学記者会、広島大学関係報道機関

NEWS RELEASE

本件の報道解禁については、AAAS からの要請により、令和4年4月9日(土)午前3時(日本時間)以降にお願いいたします。

令和4年4月5日

広島大学

京都大学

立命館大学

遺伝暗号開始コドンの修飾が mRNA の性能を変える ～修飾塩基により mRNA からタンパク質の作られやすさが変わる 新たなメカニズムを発見！～

【本研究成果のポイント】

- 細胞でのタンパク質合成（翻訳）は、通常、mRNA 上の塩基配列「AUG」から始まるが、稀に他の塩基配列から始まることもある。この始まりやすさ（翻訳開始効率）が、塩基の化学修飾によって変化することを明らかにした。
- さらに、分子シミュレーションにより、RNA 分子の結合しやすさが化学修飾により変化すること、それが翻訳開始効率の変化をよく説明できることを示した。
- 化学修飾された mRNA は、最近、新型コロナウイルスワクチンにも応用され脚光を浴びた。本来は使われない AUG 以外の開始コドンと化学修飾によるリコーディングを組み合わせることで、mRNA 医薬をより安全にできる可能性がある。

【概要】

mRNA はタンパク質の「設計図」のコピーとして働く分子です。その情報を記録する塩基には、ときに化学的な「修飾」が加わることがあります。広島大学大学院統合生命科学研究科の浅野桂特任教授（広島大学健康長寿研究拠点メンバー、カンザス州立大学生物学科教授兼任）、京都大学 iPS 細胞研究所の藤田祥彦研究員と齊藤博英教授、立命館大学生命科学部の亀田健客員研究員と富樫祐一教授らの共同研究グループは、mRNA の修飾がタンパク質合成の効率を変化させることを明らかにしました。近年、人工的な修飾 mRNA が、ワクチンなど医薬にも用いられており、その改良に応用できる可能性があります。

本研究成果は、国際学術誌「Science Advances」に4月8日（金）（米国時間）に掲載されます。

掲載雑誌：Science Advances

URL：https://science.org/doi/10.1126/sciadv.abm8501

DOI 番号：10.1126/sciadv.abm8501

論文題目：Translational recoding by chemical modification of non-AUG start codon ribonucleotide bases

著者：Yoshihiko Fujita⁺, Takeru Kameda⁺, Chingakham Ranjit Singh⁺, Whitney Pepper, Ariana Cecil, Madelyn Hilgers, Mackenzie Thornton, Izumi Asano, Carter Moravek, Yuichi Togashi^{*}, Hirohide Saito^{*}, Katsura Asano^{*}

⁺Equal contribution, ^{*}Corresponding authors

【背景】

リボソーム^(注1)は、細胞内で mRNA^(注2)の情報に基づき、翻訳(タンパク質合成)を行います。mRNAは4種類の塩基(A・C・G・U)を用いて情報を記録しており、3個の塩基(コドン)で1つのアミノ酸を指定します。1塩基ずれたところから翻訳を始めると、全く異なるアミノ酸配列になるため、始める場所は厳密に決める必要があります。通常、これは開始コドンと呼ばれる塩基配列「AUG」で指定されます。

しかし、これには例外がありました。バクテリアなどの原核生物では、「GUG」や「UUG」からの翻訳開始もみられます。ヒトなどの真核生物では「AUG」以外からの翻訳開始は稀ですが、その中では「CUG」からの翻訳開始が比較的多く、原核生物とは異なる傾向となっています。このように、翻訳の始まりやすさ(翻訳開始効率)は塩基配列によるものの、それが決まるメカニズムは謎に包まれていました。

一方で、核酸塩基は、酵素などを用いて化学的に変化させることができます。mRNAにもそのようにして少しだけ分子構造を変化(修飾)させた塩基がみられます(図(A)参照)。また、修飾塩基を含んだ mRNA を人工的に合成することもできます。例えば、iPS細胞の作製や、最近では新型コロナウイルス(SARS-CoV2)ワクチンにも応用されています。これは主に、外来の mRNA への免疫を回避する目的で用いられています。しかし、修飾によって翻訳開始効率も変化するのであれば、応用における効率化や制御の新たな手段にもなり得ます。

【研究成果の内容】

本研究では、mRNAの開始コドン部分を改変したときのタンパク質合成量の増減を体系的に解析し、塩基の修飾が翻訳開始効率を変化させることを明らかにしました。

浅野桂特任教授ら、広島大学大学院、カンザス州立大学生物学科のチームは、蛍光タンパク質の遺伝子を用いて、これらの箇所を様々に改変した mRNA を精製しました。この mRNA を細胞に導入すると、蛍光の強さから、つくられたタンパク質の相対量を知ることができます。修飾塩基の導入で mRNA の分解の速さが変わらないことが示唆されたため、タンパク質の量の変化から翻訳開始効率の変化が分かることとなります。

計測の結果、「GUG」や「CUG」の「U」を、「ψ」(シュードウリジン、図(A))や「1mψ」(N¹-メチルシュードウリジン、mRNA ワクチンにも利用されている)に変えると、翻訳開始効率が上昇する一方で、「CUG」の「C」を「5mC」(5-メチルシチジン、図(A))や「5hmC」(5-ヒドロキシメチルシチジン)に変えると、翻訳開始効率は低下することが明らかになりました。京都大学 iPS 細胞研究所(CiRA)の藤田祥彦助教と齊藤博英教授は、ヒト由来の3種類の細胞で計測した結果、この傾向が、iPS細胞やがん細胞といった細胞の種類によらず、共通していることが確認されました。

さらに、この変化が生じる原因を明らかにするため、立命館大学生命科学部の亀田健客員研究員と富樫祐一教授(理化学研究所兼任)は、分子動力学計算^(注3)を用いた解析を行いました。翻訳開始効率が高い塩基配列や修飾ほど、リボソームの中で mRNA とそれを読み取る tRNA^(注4)とが結合しやすい傾向がみられました。結合した際の分子構造から、修飾による効率変化の原因も示唆されました。

【今後の展開】

本研究で示されたように、修飾 mRNA と tRNA との間の親和性が翻訳開始効率を左右するのであれば、新たな修飾を合理的に設計して翻訳を制御できると期待されます。特に mRNA の医薬応用などにおいて、タンパク質発現を効率的にできる可能性があります。開始コドンを AUG でないタイプに変えて化学修飾することで、逆転写過程によってゲノムに組み込まれたとしても予期せぬ翻訳を引き起こす心配がなくなります。このような開始コドンの化学修飾は、新たな mRNA 医薬の開発につながる可能性があります。

※用語解説

(注 1) リボソーム

細胞内でタンパク質を合成する役割を持つ分子複合体。RNA (リボ核酸) とタンパク質からなる巨大な複合体である。

(注 2) mRNA (メッセンジャーRNA、伝令 RNA)

遺伝子の一時的なコピーとして、リボソームで合成されるタンパク質のアミノ酸配列を指定する役割を持つ RNA。

(注 3) 分子動力学計算

分子の中の各原子に働く力を近似的に求め、運動方程式に基づいて各原子の動きを計算することで、分子の構造変化や動きをシミュレーションする方法。分子の構造変化を、実験では直接観察できない細部まで推定することができる。非常に多くの計算を必要とするのが弱点であるが、本研究では、適応バイアス手法と呼ばれる手法で効率化するなどの工夫により適用を可能にした。

(注 4) tRNA (トランスファーRNA、転移 RNA)

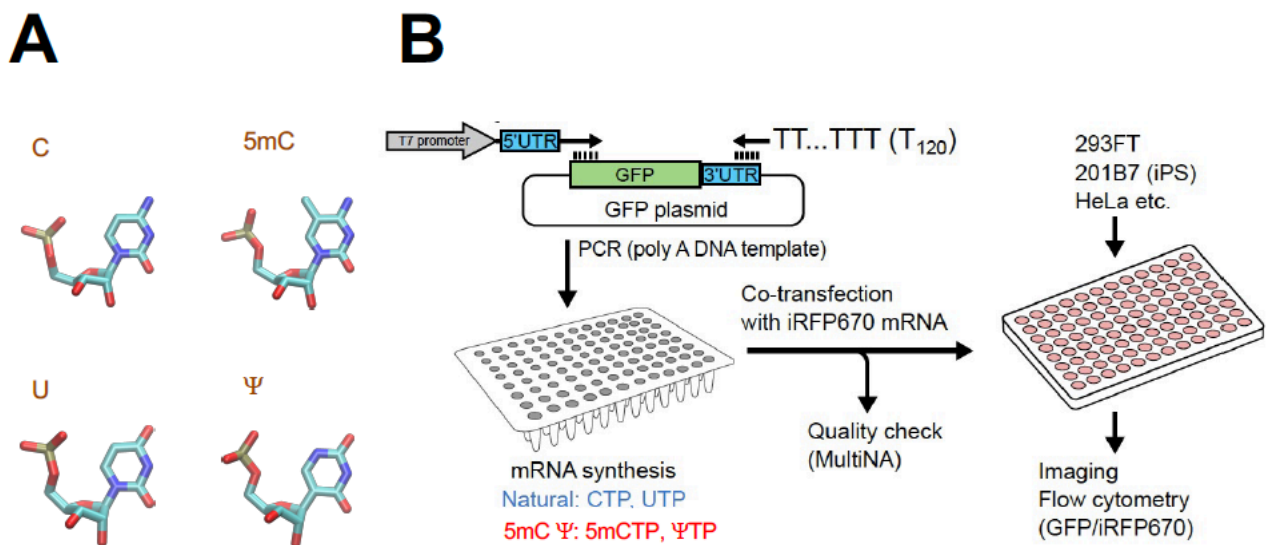
mRNA で指定されたアミノ酸を配置するアダプターの役割を持つ RNA。酵素により特定のアミノ酸と結合される部位と、mRNA のコドンと対をなす部位 (アンチコドン) とを持っており、指定のアミノ酸をリボソームに供給する。本研究では、このコドン-アンチコドン間の塩基対形成に注目し、塩基間の距離を指標としてシミュレーションにより結合親和性を評価した。

【研究支援】

本研究の遂行にあたり、日本学術振興会 (科研費 JP18K19963, JP18KK0388, JP20H05626、外国人研究者招へい事業)、平和中島財団、京都大学 iPS 細胞研究所 (iPS 細胞研究基金)、カンザス州立大学 (Johnson Cancer Research Center Innovative Award, Travel Award; Faculty Development Award)、アメリカ国立衛生研究所 (Grant GM124671)、アメリカ国立科学財団 (Research Grant 1412250) の助成を受けました。シミュレーションには九州大学情報基盤研究開発センター研究用計算機システム ITO、理化学研究所共同利用計算機 HOKUSAI を使用しました。

【参考資料】

☒



(A) RNA の塩基と修飾の例 (水色: 炭素、青: 窒素、赤: 酸素、黄: リン。水素は略)。例えば 5mC では C の 5-位の水素に代えてメチル基が導入されている。(B) 実験の概要。

【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

広島大学大学院統合生命科学研究科 特任教授 浅野 桂

広島大学健康長寿拠点メンバー

カンザス州立大学生物学科 教授

TEL : 082-424-5529

E-mail : kasano@ksu.edu

<広報に関すること>

広島大学 広報室

TEL : 082-424-3749 FAX : 082-424-6040

E-mail : koho@office.hiroshima-u.ac.jp

立命館大学 広報課

TEL : 075-813-8300 FAX : 075-813-8147

E-mail : r-koho@st.ritsumei.ac.jp

京都大学iPS細胞研究所(CiRA) 国際広報室

TEL : 075-366-7018 FAX : 075- 366-7185

E-mail : cira-pr@cira.kyoto-u.ac.jp