

解禁日時:2021年6月21日(月)午後7時(日本時間)

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

報道関係各位

2021年6月21日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「代謝産物がRNAのメチル化を介して代謝酵素の量をフィードバック制御する」 — 代謝酵素の量を一定に保つ遺伝子発現の新しい制御機構 —

【ポイント】

- 遺伝子の発現量が、メッセンジャーRNAの加工の段階で制御される遺伝子を網羅的に同定しました。
- 重要な代謝産物でありメチル基の供与体であるS-アデノシルメチオニンの合成酵素の発現量が、メッセンジャーRNAのメチル化を介してフィードバック制御されるしくみを明らかにしました。
- 代謝産物によるメッセンジャーRNAの修飾が代謝酵素の遺伝子発現を調節するこの新しいしくみは、摂食や絶食に速やかに応答して、代謝の恒常性を維持するための新しい機構として注目されます。

東京医科歯科大学難治疾患研究所の黒柳秀人准教授(現・琉球大学大学院医学研究科教授)と渡部栄地大学院生(現・株式会社日立製作所)らの研究グループは、東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻の鈴木勉教授と石神宥真特任研究員、同大学院新領域創成科学研究科、筑波大学生存ダイナミクス研究センターとの共同研究で、メチル基供与体であるS-アデノシルメチオニン(SAM)の合成酵素のメッセンジャーRNA(mRNA)が、メチル化修飾を受けて加工のパターン(選択的スプライシング)を切り替えることで、酵素の量がフィードバック制御される新しい遺伝子発現制御機構を明らかにしました。この研究は日本学術振興会科学研究費補助金(基盤研究および新学術領域研究「先進ゲノム支援」・「RNAタクソミ」・「代謝統合オミクス」)の支援のもとで行われたもので、国際科学誌The EMBO Journalに、2021年6月21日正午(中央ヨーロッパ夏時間)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

1つの遺伝子から複数の種類のmRNAを作る選択的スプライシング^{※1}は、限られた遺伝子数から多様なタンパク質を創出する機構として知られています。一方、選択的スプライシングにより、多くの遺伝子がタンパク質コード領域の途中にナンセンス(終止)コドンを含むmRNAを作っていることがわかってきました。これらのmRNAは、ナンセンスコドン介在的mRNA分解(NMD)^{※2}と呼ばれる品質管理機構により速やかに分解されます。タンパク質に翻訳されないmRNAを作る一見では無駄な現象ですが、遺伝子の発現量をmRNAの加工段階で機動的に調節するためのしくみだと考えられます。しかし、どのような遺伝子が選択的スプライシングとNMDを組み合わせることで発現制御されているのか、これまではよくわかっていませんでした。

【研究成果の概要】

研究グループは、選択的スプライシングと NMD の組み合わせによる遺伝子発現制御を網羅的に解析するため、モデル動物である線虫 *C. elegans* の NMD 欠損変異株を利用し、mRNA の配列を長鎖 RNA シーケンサーで解析しました。長鎖 RNA シーケンサーは、従来の次世代シーケンサーに比べてずっと長い塩基配列を直接解読できるため、これまで困難であった mRNA の全長配列を容易に調べられます。その結果、選択的スプライシングにより終止コドンをもつ mRNA を産生して NMD で分解することで発現量が制御される 259 個の遺伝子を同定しました。興味深いことに、これらの遺伝子には代謝酵素の遺伝子が多く含まれていました。

代謝酵素の活性調節方法としては、酵素の産物あるいは代謝経路のさらに下流の代謝産物が酵素に直接結合することで活性を制御するアロステリック制御や、酵素の遺伝子の転写段階での発現制御がよく知られています。今回、代謝酵素の遺伝子の mRNA 加工段階での発現制御が明らかになったことから、代謝産物が何らかの方法で mRNA の加工方法を調節する未知の制御機構の存在が想定されました。

研究グループは、今回見出した mRNA の加工段階で発現制御される代謝酵素の中で、*S*-アデノシルメチオニン(SAM)の合成酵素(SAM シンターゼ)の遺伝子に着目しました。SAM は細胞内において、DNA やタンパク質などさまざまな生体分子のメチル化反応でメチル基(-CH₃)の供与体としてはたらく、生物種を超えて極めて重要な代謝産物です(図 1A)。線虫の SAM シンターゼ遺伝子では、酵素を作るための mRNA と NMD で分解される mRNA が摂食や絶食に反応して短時間で素早く作り分けられていることがわかりました(図 1B)。加えて、SAM シンターゼ活性が低下する条件では酵素を作るための mRNA が増加したことから、SAM の量の恒常性を保つために何らかのフィードバック制御がはたらいっていると考えられました。

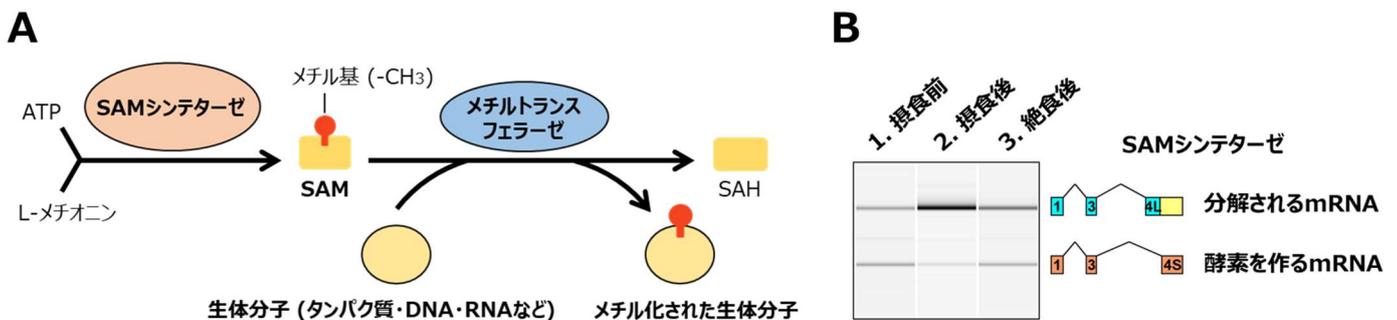


図 1. SAM シンターゼの選択的スプライシングは栄養状態により劇的に変化する

- A) *S*-アデノシルメチオニン(SAM)シンターゼのはたらき。ATP とメチオニンから SAM を生成する。
B) NMD 欠損変異体線虫における SAM シンターゼ遺伝子の mRNA の解析。

研究グループは、SAM が間接的に SAM シンターゼ遺伝子の mRNA の選択的スプライシングを制御していると仮説を立て、最終的に、図 2 のように新規のメチル基転移酵素(メチルトランスフェラーゼ)METT-10 が、SAM を用いて SAM シンターゼ遺伝子の mRNA 前駆体のスプライス部位(mRNA の加工において一時的に切断される部位)のアデノシン(A)を *N*⁶-メチルアデノシン(*m*⁶A)^{*3}に変換することでスプライシングを阻害し、別のスプライス部位が使われることで、NMD で分解される mRNA が産生されることを明らかにしました。すなわち、栄養豊富で SAM が十分にある環境では、SAM シンターゼ mRNA の選択的スプライス部位が METT-10 によ

リメチル化 (m^6A 修飾) されます。このために、スプライシング装置の U2AF が結合できず、別のスプライス部位が選択され、中途に終止コドンを持つ mRNA が産生されるものの、すぐに分解されます (図 2 左)。一方、飢餓状態など SAM が少ない環境では、スプライス部位がメチル化されないため、正常なスプライシングにより酵素を作る mRNA が産生されます。その結果、SAM シンターゼが合成され SAM の量が回復します (図 2 右)。

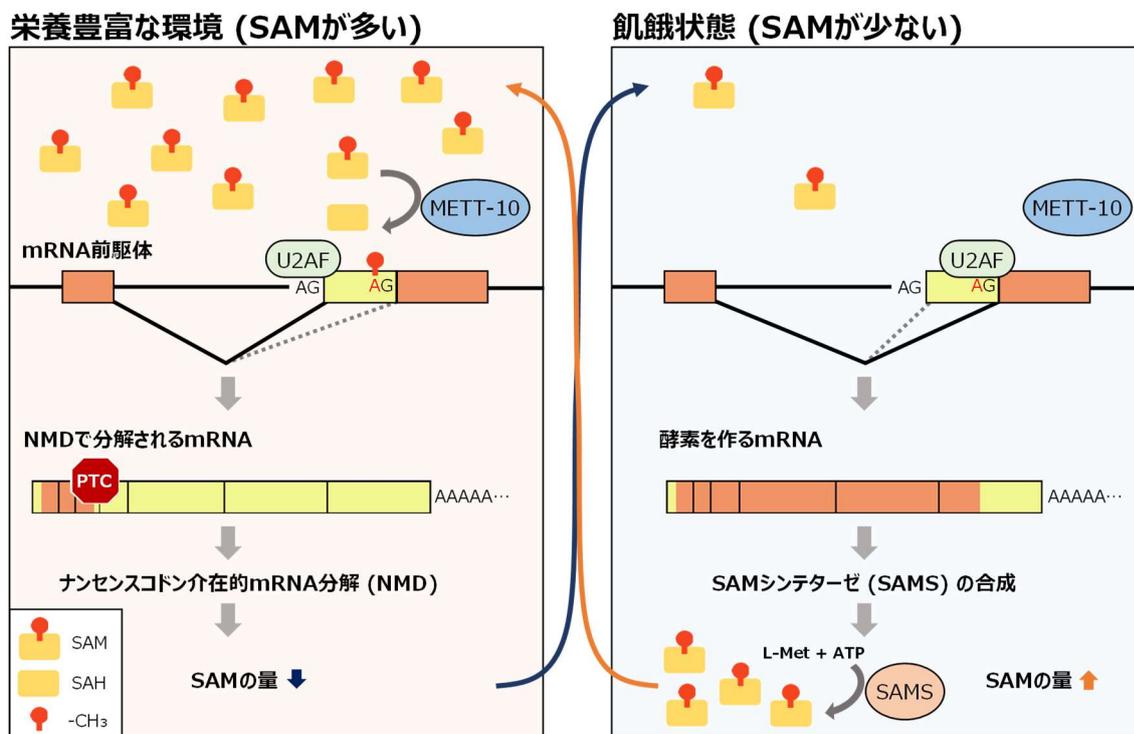


図 2. SAM シンターゼの選択的スプライス部位のメチル化を介した遺伝子発現のフィードバック制御モデル

【研究成果の意義】

mRNA の転写後修飾はここ数年で急速に解析が進み、新しい機能が明らかにされつつあるホットな研究領域です。一方、ヒトの体内には食事や腸内細菌に由来するものも含め、数千種類の代謝物があるとされています。代謝産物が酵素に直接結合して活性を制御する例は古典的によく知られていますが、代謝産物が RNA への結合や修飾を介して遺伝子発現を制御する例は、これからどんどん見つかる可能性があります。本研究は、代謝産物による mRNA の m^6A 修飾が、他のタンパク質の存在を必要とせずに選択的スプライシングを制御することを示した初めての例であり、他の生物でも同様の制御があるか、また他の代謝産物や他の塩基修飾で同様の制御がありうるか、今後の研究の動向が注目されます。

【用語解説】

※1 選択的スプライシング

真核生物の遺伝子では、mRNA の配列情報をもつエクソンと呼ばれる領域が、イントロンと呼ばれる非コード領域によって分断されている。スプライシングは、転写直後の mRNA 前駆体からイントロンを切り出し、エクソンを連結して成熟した mRNA にする加工である。スプライシングの際にエクソンとイントロンを切り離す位置 (スプライス部位) を切り替えることで複数種類の mRNA を作り分ける現象を選択的スプライシングと呼ぶ。

※² ナンセンスコドン介在的 mRNA 分解 (NMD)

酵母からヒトまで広く保存されている mRNA の品質管理機構。遺伝子変異や mRNA 加工のエラーなどで生じる、タンパク質コード領域の途中で終止コドンを持つ異常な mRNA を速やかに分解することで、途中で途切れた異常で時に有害なタンパク質の産生を防ぐ。

※³ N⁶-メチルアデノシン (m⁶A) 修飾

哺乳類の mRNA の転写後修飾としては最も広範に存在する修飾。メチル基転移酵素が RNA 中の特定のアデノシンをメチル化することで生成される。m⁶A を特異的に認識するリーダー(読み出し)タンパク質が結合することで機能を発揮すると考えられている。線虫では、mRNA の m⁶A 修飾のためのメチル基転移酵素もリーダータンパク質も見つかっていなかった。

【論文情報】

掲載誌: The EMBO Journal

論文タイトル: m⁶A-mediated alternative splicing coupled with nonsense-mediated mRNA decay regulates SAM synthetase homeostasis

リンク: <https://www.embopress.org/doi/10.15252/emj.2020106434>

【研究者プロフィール】

渡部 栄地 (ワタベ エイチ) WATABE Eichichi
東京医科歯科大学難治疾患研究所
フロンティア研究室(遺伝子発現制御学) 大学院生 (研究当時)
研究領域 分子生物学



黒柳 秀人 (クロヤナギ ヒデヒト) KUROYANAGI Hidehito
東京医科歯科大学難治疾患研究所
フロンティア研究室(遺伝子発現制御学) 准教授 (研究当時)
研究領域 分子生物学



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

琉球大学大学院医学研究科
生化学講座 教授 黒柳 秀人 (クロヤナギ ヒデヒト)
TEL: 098-895-1112
E-mail: hidehito@med.u-ryukyu.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272
E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp