

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	中條岳志
研究機関名	熊本大学
所属部署名	大学院生命科学研究部（医）
役職名	講師
研究課題名	RNA 修飾編集技術の創発とその治療への応用
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

次の（１）から（４）の成果を得た。なお、これらは３名の大学院生および１名の学部生と共に実施した研究によるものである。

（１）特定の RNA の特定の位置に RNA 修飾の一種を効率的に導入可能とした。この特定の内在 RNA について、他にもこの RNA 内で合計 15 箇所を修飾標的とする 15 種類のコンストラクトを設計、作製、導入し、当該 RNA のメチル化効率を定量した結果、このタイプの RNA 修飾編集技術がどのような RNA 構造を修飾可能であるか、どのような構造の RNA は修飾できないかを明らかにした。

（２）このタイプの RNA 修飾を導入するための人工遺伝子をノックインしたマウス個体を作製して解析した結果、期待される修飾がほぼ入っていないことが判明し、想定される原因を現在追究している。（１）と（２）の結果を考慮し、フェーズ 2 では RNA 修飾編集を比較的使いやすいと考えられる他の疾患の治療へ応用することも新たに目指すことを考え、その準備を開始した。

（３）RNA 修飾酵素の変異が引き起こす知的障害の発症機構の解明のための研究材料、および別のタイプの RNA 修飾編集技術の開発の検証材料として、RNA 修飾酵素の一種を全身でノックアウトした結果、全身ノックアウトマウスは周産期に致死であった。そこで組織特異的にこの RNA 修飾酵素をノックアウトするために必要な Flox マウスを作製してその戻し交配を進めつつ、脳特異的 Cre 発現マウスとの交配も進めている。

（４）ヒト新規 RNA 修飾酵素の一種を同定した。さらに、この酵素の発現量が高い時には tRNA の一種の前駆体の蓄積、それに伴う当該 tRNA 量の低下、その結果引き起こされるコドン翻訳の低下と終止コドンの読み飛ばし頻度の低下が起こることを解明した。（４）の知見を報告する論文を投稿し、現在リバイス実験を実施している。