

116	RNA修飾の代謝に着目した生体シグナル制御機構の解明	小川 亜希子
-----	----------------------------	--------

【目的】 生体内の液性因子のうち、核酸型液性因子はアデノシンや ATP に集約されており、他の液性因子と比べて多様性が極端に乏しい。近年、RNA には 150 種にも及ぶ多彩な化学修飾が存在することが発見された。RNA 修飾は転写後の遺伝子発現制御を担い、修飾異常が疾患発症原因となることが明らかになりつつあるが、分解後にどのように振る舞い、細胞機能に影響を与えるか不明であった。そこで本研究では RNA 修飾由来の液性因子（修飾ヌクレオシド）の生体内の分布と生理的意義を明らかにすることを目的とした。

【方法】 質量分析により生体中に含まれる RNA 修飾由来の液性因子である修飾ヌクレオシドの分布を網羅的に解析した。次に生体内に存在する修飾ヌクレオシドの受容体スクリーニングを行い、受容体活性化能を検出した。受容体活性化能が検出された修飾ヌクレオシドについて、*in silico* ドッキングモデルで構造解析を行った。受容体下流のシグナル伝達をウエスタンブロットや細胞内カルシウムイメージング法で調べ、細胞モデルと動物モデルでその生理的意義・病的意義を検証した。

【結果】 測定したヌクレオシドの中で、ヒト血清中の 49%、眼房水中の 20%、尿中の 97% が修飾ヌクレオシドであった。ヒト生体内に存在する修飾ヌクレオシドを *shedding* 法で受容体スクリーニングを行った結果、m6A (N6-methyladenosine) がアデノシン A3 受容体に特異的に結合していた。結合能の強さは未修飾アデノシンの約 10 倍も強力であった (m6A : $EC_{50} = 9.8 \text{ nM}$ 、アデノシン : $ED_{50} = 91 \text{ nM}$)。構造解析により、m6A の特異性に関わるアミノ酸残基を同定した。m6A は ERK のリン酸化と細胞内カルシウム濃度上昇を引き起こし、これらのシグナル伝達経路がアデノシン A3 受容体依存的事であることを阻害剤投与により確認した。肥満細胞を用いた脱顆粒反応試験と、マウスの PCA (passive cutaneous anaphylaxis) モデルの双方で m6A はアレルギー反応を惹起し、さらにマウスへの m6A 投与により、IL6 や MCP-1 といった炎症性サイトカイン・ケモカインが上昇していた。

RNA 修飾代謝物は新たな液性因子である

