

最先端・次世代研究開発支援プログラム  
事後評価書

研究課題名	RNA合成酵素の反応制御分子基盤
研究機関・部局・職名	独立行政法人産業技術総合研究所・ バイオメディカル研究部門・研究グループ長
氏名	富田 耕造

## 【研究目的】

全ての生物において細胞内でのRNA合成は、通常、鋳型依存的なDNA依存的RNA合成酵素によって行われ、ゲノムDNA上の遺伝情報の伝達、発現に重要な役割を果たしている。一方で、RNAウイルスではそのゲノムの複製、転写は主にウイルスゲノムにコードされているRNA依存性RNA合成酵素(RdRp)によって行われており、その活性には、宿主由来の蛋白質を必要としている。1970年代の初頭に、大腸菌に感染するRNAウイルスのRNA合成酵素が、宿主の翻訳因子と複合体を形成して機能することが報告された。この報告は翻訳伸長因子の別の役割、機能を示す最初のものであった。その後、動物、植物に感染する他のRNAウイルスゲノムにコードされているRdRpが宿主由来の翻訳因子と複合体を形成していることが報告され、その複合体形成がウイルスRNAゲノムの宿主内での複製、転写に必要であることが報告されてきた。したがって、動物、植物、バクテリアに感染するRNAウイルスにコードされているRdRpは共通の祖先から進化し、ウイルスゲノムRNAの宿主内での増幅のために翻訳因子を利用するというRNA複製、転写システムを共有していると考えられる。しかしながら、永年、RNAウイルスゲノムにコードされているRdRpが宿主由来の翻訳因子と複合体を形成する分子機構、さらに、その複合体中の翻訳因子のウイルスゲノムRNA複製、転写における役割については謎であり、国内外においてその分子機構は明らかにされていない。また、生体内においては、通常の核酸性の鋳型を用いる鋳型依存的なDNA/RNA合成酵素の他に、核酸性の鋳型を用いることなくRNA合成を行う鋳型非依存的RNA合成酵素群が存在することが知られている。標準的な(canonical)鋳型非依存的RNA合成酵素としては、mRNAの3'末端へポリA配列を付加するポリA付加酵素、tRNAの3'末端へCCA配列を付加するCCA付加酵素が知られており、これらの酵素は、生体内蛋白質合成システムで重要な役割を果たしていることが知られている。また、最近、これらの標準的な鋳型非依存的RNA合成酵素群とはアミノ酸配列、ドメイン構成が全く異なる特殊な(non-canonical)鋳型非依存的RNA合成酵素が見出されてきている。これらは、細胞内で多種多様な重要な役割を果たしていることが報告されてきた。例えば、細胞外ストレスに応じて生じる細胞内シグナル物質によって特異的に活性化され、特異的なmRNAにポリA配列を付加し、そのmRNAの安定性を上昇させるポリA付加酵素、多種多様な遺伝発現制御に関与して

いる低分子非コードRNAの前駆体にポリU配列を付加して、成熟した非コードRNAの発現を制御するポリU付加酵素などが報告されてきている。しかしながら、標準的な鋳型非依存的RNA合成酵素の特異性、反応性の分子基盤、特殊な鋳型非依存的RNA合成酵素の制御機構については、国内外においてその分子機構の全貌は明らかにされていない。本申請課題では、構造生物学的、分子細胞生物学的手法を統合的に駆使することにより、上記、RNA合成酵素の反応分子基盤および制御分子基盤を明らかにし、RNAウイルスの複製、転写を阻害する新たな薬剤開発、RNA合成酵素を活性化、あるいは阻害する新たな薬剤開発、成熟低分子非コードRNAの発現を制御することが可能な新たな薬剤開発の基盤を提示することを目的とする。

### 【総合評価】

	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

### 【所見】

#### ① 総合所見

本研究課題では、大きく分けて以下の三つのテーマに取り組んでいる。(1) ウィルス由来 RNA 依存性 RNA 合成酵素の機能構造基盤、(2) 標準的な鋳型非依存的 RNA 合成酵素の機能構造基盤、(3) 特種な鋳型非依存性 RNA 合成酵素の機能構造基盤。このうち、(1) に関しては、宿主由来タンパク質との複合体結晶構造解析を行い、宿主の翻訳因子がウィルス RNA の合成に果たす役割を明らかにすることに成功し、当初の目的を十二分に達成していると考えられる。(2) に関しても真性細菌由来ポリ A 付加酵素とヌクレオチド複合体の結晶構造解析に成功し、さらに tRNA の末端を修復する酵素と tRNA の複合体の構造解析に成功した。(3) についても TUTase ファミリーのタンパク質の結晶化が進行中で、その結合タンパクの同定が進行中であり、当初の目的をほぼ達成し、優れた成果を挙げたと考えられる。

#### ② 目的の達成状況

・所期の目的が

( 全て達成された ・  一部達成された ・  達成されなかった)

(1) ~ (3) のそれぞれについて順調に研究が進行している。やや遅れていた (3) 特殊な鋳型非依存的 RNA 合成酵素の機能構造基盤解析に関しても最終年度までに、一定の成果を得ており、当初の目標がほぼ達成されたと考えられる。

### ③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が  
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が  
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

三つの大きなテーマに関して得られた研究成果は、何れも世界に先駆けた、ユニークな成果である。特に、ウィルス感染宿主のタンパク合成装置の一部がウィルス RNA 合成にどの様に関与するのかを明らかにした成果は、高く評価できる。進化的な観点における生物学への貢献なども今後期待される。

### ④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が  
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が  
(見込まれる ・ 見込まれない)

RNA 合成酵素はウィルス合成の要であり、機能構造の解明は直接的に創薬分野に有用な情報を与える。また、生物界におけるウィルスの普遍的存在を考察する上で、ウィルス生存の要である RNA 合成酵素の機能構造は極めて興味深く、学術分野への寄与も大きい。特に宿主因子が果たす役割の解明は、進化的な研究にも新たな視点を提供すると考えられる。今後、マイクロ RNA などに関わるタンパク質の構造解析に成功すれば、マイクロ RNA, ノンコーディング RNA 研究などのホットな研究分野の進展への寄与が期待される。

### ⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

本研究課題に必須である人的資源の集中など適切な研究実施体制を構築し、適切なマネジメントが行われている。また、助成金は有効に利活用されている。特に論文発表、会議発表に関して積極的な公表が行われている。論文は Nature Structural & Molecular Biology をはじめ一流雑誌に責任著者としてコンスタントに発表した。科研費基盤(A)を獲得したとのことであり、課題終了後も引き続き論文を準備中であることを評価したい。