

課題番号: **LS135**
助成額: 157百万円

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成 23 年 2 月 10 日
～平成 26 年 3 月 31 日

専門分野
分子生物学
構造生物学

富田 耕造
Kozo Tomita

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

WEBページ
<http://www.tomita-lab.net>



RNA合成酵素の反応制御分子基盤

研究背景

鋳型非依存的なRNA合成酵素群は高次生命現象の発現を支配する低分子RNA、tRNA、mRNAの代謝分解制御に関わっており、また、またウイルスRNA合成酵素は宿主由来蛋白質と複合体を形成しゲノムの複製転写を司っている。本研究課題ではこれらの鋳型非依存的RNA合成酵素とウイルス由来RNA合成酵素に注目する。

研究目的

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が期待できる。

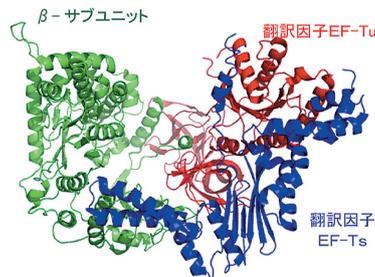
実績

代表論文: Nature Structural & Molecular Biology, 19(2), 229-237, (2012), Structure, 22, 315, (2014), Structure, 20, 1661, (2012), Structure, 19, 232, (2011)

研究成果

タンパク質合成因子のRNA合成における新たな役割を解明

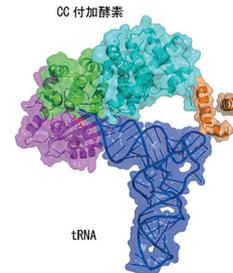
X線結晶構造解析と機能解析を用い、ウイルスRNA合成酵素と宿主翻訳因子が形成する複合体によるRNA合成過程を詳細に解析し、宿主翻訳因子がRNAウイルスのRNA合成の伸長反応を促進する別機能を有することを発見した。太古では翻訳因子が元来RNA合成の因子としての機能を有していた可能性を示唆する。



RNA合成伸長過程のQβウイルスRNA合成酵素-翻訳因子複合体のRNA合成伸長過程の構造

RNAが酵素上を回転して動く様子をとらえることに成功

tRNAの3'末端のCCA配列は、核酸性の鋳型を用いないRNA合成酵素によって付加される。この過程でtRNAが酵素上で回転して動く様子をとらえることに成功し、鋳型を用いないRNA合成酵素がひとつの活性部位を利用してRNAを合成する長年の分子機構を解明した。同様な酵素が関与する低分子非コードRNAなどの代謝、発現分子機構解明へ期待できる。



鋳型非依存的にRNAを合成するCC付加酵素とtRNAとの複合体の構造

2030年の 応用展開

ウイルスRNA合成酵素を制御する、宿主由来の蛋白質の機能制御の分子基盤の解明、マイクロRNA、スプライシングに関与する低分子RNAなどの代謝、成熟化にかかわるRNA合

成酵素群の分子基盤を解明する。これらの解析から、これらのRNA合成酵素群を制御可能な薬剤開発の分子基盤を提示する。