

[招待論文：総説・レビュー論文]

鶴岡だだちゃ豆通信

慶應義塾大学先端生命科学研究所
機能性 RNA 研究グループの目指した RNA 研究

Tsuruoka Dadachamame News Letter

RNA Research Aimed at the Functional RNA Group, Institute for Advanced Biosciences, Keio University

金井 昭夫

慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科教授

Akio Kanai

Professor, Graduate School of Media and Governance, Keio University

Correspondence to: akio@sfc.keio.ac.jp

Abstract: 2001年慶應義塾大学 先端生命科学研究所 (IAB) で RNA 研究を開始した。我々は生命情報科学と実験科学を融合した戦略をとり、様々な機能性ノンコーディング RNA の発見に貢献することができた。また、RNA 結合タンパク質や RNA 関連酵素の同定や性状解析をシステムティックに遂行した。さらに、これら RNA 関連分子の進化を、生物の3大ドメインである、バクテリア (真正細菌)、アーキア (古細菌)、真核生物、これにウイルスを加えて、俯瞰することで、その体系化を試み、考察した。

We started our RNA research at the Institute for Advanced Biosciences (IAB), Keio University in 2001. Our strategy of integrating Bioinformatics and Experimental Biology allowed us to contribute to the discovery of various functional non-coding RNAs. We have also systematically identified and characterized RNA-binding proteins and RNA-related enzymes. Furthermore, we attempted to systematize and discuss the evolution of these RNA-related molecules by looking at them through the three domains of life: Bacteria, Archaea, and Eukaryotes, plus viruses.

Keywords: 機能性 RNA、RNA 結合タンパク質、分子進化、生命の起源、システム生物学

functional RNA, RNA-binding protein, molecular evolution, origin of life, systems biology

1 はじめに

2015年に発行されたKEIO SFC JOURNALの「特集 世界を救え～SFC バイオの挑戦」の中で、筆者は「21世紀の生命科学におけるRNA研究のインパクト」と題した総説を記し、2001年に慶應義塾大学 先端生命科学研究所 (Institute for Advanced Biosciences, IAB) が設立してから約15年間のRNA研究の進展とIAB RNA研究グループの取り組みに関してまとめた(金井, 2015)。本稿は、その後の7年間の研究展開を含み、慶應義塾で20年以上に亘って考え、展開してきた、IAB RNA研究グループの研究とその戦略について、より大きな視点から解説したものである。

2 なぜRNAは重要なのか？

IABでのRNA研究の詳細に立ち入る前に、そもそもRNA研究が大変に魅力的である点について、または、未だ正確に解き明かされていない謎を含むことに関して、最初に言及しておきたい。表1は「RNAにまつわる不思議10」と題して個人的にまとめたものである。まず、(1) RNAは多様なパターンで再構成される(例えば、RNAプロセッシングやRNAスプライシング [RNAの加工]、RNAエディティング [RNAの編集] がある)。このことは、多くの生物種で遺伝子の本体たるDNAが遺伝情報の格納や次世代への引継ぎというどちらかといえば静的な立ち位置にあることに対して、RNAは極めて動的な存在であると言える(ただし、抗体の多様性を担保するためのDNAの再構成などは例外的に極めて興味深い)。次に、(2) 翻訳されないRNAが沢山みつかる、(3) RNA干渉(RNAi)の存在、そして(4) 酵素活性をもつRNA(リボザイム)の存在である。これらの項目は全て、ノンコーディングRNA(機能的RNA)としてまとめるのも良いかもしれない。すなわち、RNAは基本的にタンパク質になるためのコーディングRNA(すなわち伝令RNA、mRNA)とタンパク質にならずに、RNAのまま働くノンコーディングRNAに二分することができる。よく知られているように、コーディングRNAであるmRNAがタンパク質に翻訳されるためには、ノンコーディングRNAであるリボソームRNA(rRNA)やアミノ酸をリボソームに運ぶ転移RNA(tRNA)が必要である。そして、リボソームでアミノ酸を連結していくための活性(ペプチジル

トランスフェラーゼ活性)の活性部位はリボソームタンパク質ではなく、rRNA 上にあること (rRNA はリボザイムである) は、RNA がセントラルドグマ (遺伝情報が DNA → RNA → タンパク質と伝わっていくこと) の中で極めて根源的な役割を有していたことを端的に示している。ここで、rRNA や tRNA は数十年前からよく知られていた分子であったので、古典的ノンコーディング RNA とまとめられることがある。これに対して、その多くが今世紀になってから見いだされた長鎖ノンコーディング RNA やマイクロ RNA などについては、我々の研究成果も含めて後述したい。さて、(5) DNA 複製に RNA プライマーがある、(6) 特定の物質 (代謝物、タンパク質、核酸) に結合するような RNA を作れる (アプタマーと呼ばれる)、(7) RNA 分子に様々な化学修飾が存在する、(8) 補酵素 (ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド [NAD] やフラビンアデニンジヌクレオチド [FAD] など) は構造が RNA (の基質) に似ている、(9) ATP はエネルギーをためこみ、またリン酸化に使われる。GTP はシグナル伝達に使われる。これは RNA の基質である、といった項目は、大きく考えれば RNA ワールド (生命の起源に対応するような、極めて初期の「生命体」では、RNA 分子のネットワークを主軸として構成される複製系や代謝系を有していたとする説) の遺産として捉えると良いかもしれない。もちろんこのネットワークにも (4) のリボザイムが分類されることは疑いがないだろう。さて、上記は皆、各項目だけで複数の総説が書けるほどのトピックであるのだが、最後に、(10) RNA の局在が特定の発現現象と関わることを強調したい。これは発生の組織や時期特異的な遺伝子発現のことを意味しているのではなく、例えば、線虫における P 顆粒 (RNA と蛋白質の巨大複合体) の局在が生殖細胞にのみ分配され、生殖細胞系列決定が行われることなどを想定している (Seydoux, 2018)。より大きく捉えれば、近年、特定の RNA 分子が親から子へ情報を伝えている報告なども対象にしている。例えば、マウスの精子には断片化した tRNA 分子が存在しており、父親の栄養状態が子供のエピジェネティックの制御に影響することが報告されている (Sharma et al., 2016)。線虫でも世代を超えて伝達する低分子 RNA の役割が報告されている (Hourri-Zeevi et al., 2020)。これらの報告は RNA 分子がさらなる深淵を有していることを明確に示している。

表1 RNAにまつわる不思議10

-
- 1 RNAは多様なパターンで再構成される(RNAプロセッシング、RNAスプライシング、RNAエディティング)
 - 2 翻訳されないRNAが沢山みつかると
 - 3 RNA干渉(RNAi)の存在
 - 4 酵素活性をもつRNA(リボザイム)が存在する
 - 5 DNA複製にRNAプライマーがある
 - 6 特定の物質(代謝物、タンパク質、核酸)に結合するようなRNAを作る(アプタマー)
 - 7 RNA分子に様々な化学修飾が存在する
 - 8 補酵素(NADやFADなど)は構造がRNA(の基質)に似ている
 - 9 ATPはエネルギーをためこみ、またリン酸化に使われる。GTPはシグナル伝達に使われる。これはRNAの基質である
 - 10 RNAの局在が特定の発生現象と関わる
-

3 SFCでどのようなRNA研究を目指したのか？

生命科学が現在のように発展してくると、様々な研究所や大学において、生命科学と関連する研究部門が生まれてくる。慶應義塾でも医学部、薬学部、看護医療学部、理工学部、それに文系の学部でも一般教養の生物学教室で生命科学の研究が行われている。ならば、SFCでの生命科学研究の独自性をどう出すのか？これは、間違いなく情報科学と実験科学の融合にあると考えた。SFCでは鶴岡に研究所ができる前の1990年代から富田勝教授の率いる生命情報科学(バイオインフォマティクス)の研究グループがあり、IABも最初期の研究グループの作り方は、生命情報科学を中心に、ゲノム(全ての遺伝子の塩基配列情報)、トランスクリプトーム(全ての転写産物の情報)、プロテオーム(全てのタンパク質の情報)、メタボローム(全ての代謝物の情報)の研究グループが、さらにはこれらを連結する、代謝フラックス解析(代謝物間の反応速度の解析)を行う研究グループが計画的に設置された。これらの網羅的な解析データは細胞をシミュレーションしていくことに極めて有用であるばかりでなく、コンピュータを使った情報科学なしには、これら大量のデータを有効活用していくことはほぼ不可能であるからである。さらに、遺伝情報は基本的に数学的な暗号と解釈できるため、情報科学の良い研究対象に

なる。筆者は、慶應義塾に赴任する以前の科学技術振興機構 (JST) のグループリーダーの頃から、生命情報科学の研究グループと実験科学の研究グループの融合研究を模索していたので、基本的に生化学や分子生物学などの実験科学を専門にしていた研究者ではあったが、IAB においては、トランスクリプトームの主体たる RNA 分子の情報解析にも積極的に取り組んだ。この研究の流れの中で開始し、現在まで続いている研究の一つがノンコーディング RNA の研究であり、振り返ってみれば、我々の研究グループの 1 本の柱はノンコーディング RNA の探索研究であったことに疑いはないだろう。表 2 に IAB の RNA 研究グループが関わった機能性 RNA 研究の代表例をリスト化した。約 20 年にわたって、生物の 3 ドメインである、バクテリア (真正細菌)、アーキア (古細菌)、真核生物、さらに RNA ウィルスに至るまでの生物を対象として、現在ではよく知られるようになった様々な機能性 RNA に興味を持ち、その全体像に迫ろうとしてきたことがお分かりいただけると思う。先に、生命情報科学と実験科学の研究グループの融合と書いたが、ノンコーディング RNA 研究で我々が実践したのは、(i) 実験科学による多量の塩基配列の取得、(ii) 情報科学による (新しいタイプの) ノンコーディング RNA の予測、(iii) 実験科学による検証 といったサイクルである。このサイクルをグループ間ではなく、理想的には、学生一人の中で回すことが、学生にとって極めて良い教育になる。ここで、(ii) の情報科学的な予測は、生命情報科学を「理論生物学」にしていくために必要な過程であると考えていた (金井, 2008)。最終的には、全ての論文でこのサイクルが回ったわけではないが、数多くの例でこの試みは期待以上の成功を収めた。例えば、脊椎動物 (マウス) に膨大な数の長鎖ノンコーディング RNA が存在することを最初に見出したのは我々の研究グループである (Numata et al., 2003)。また、世界で知られている様々な形状の tRNA 遺伝子のうちの約半分は我々の報告が関与している (Fujishima and Kanai, 2014)。

さて、我々の研究グループのもう 1 本の柱は、RNA 研究には違いがないのであるが、同時にプロテオームの発展研究にもなり得るものとなった。RNA 分子は基本的に RNA だけで生体の中で働くのではなく、ほぼ全ての場合で RNA 結合タンパク質や RNA 代謝に関係する酵素などと複合体を形成し、働

表2 IABのRNA研究グループが関わった機能性RNA研究の例

機能性RNAの例	大きさ	生物(ドメイン)	代表的な参考文献
長鎖ノンコーディングRNA(真核生物のアンチセンスRNAを含む)	0.5～10キロベース以上まで	・真核生物	(Okazaki et al., 2002) (Numata et al., 2003) (Inagaki et al., 2005) (Okada et al., 2008) (Saito et al., 2011)
マイクロRNA	約22 ベース	・真核生物	(Watanabe et al., 2007b) (Takane et al., 2010) (Watanabe and Kanai, 2011) (Ikeda et al., 2015)
原核生物の低分子RNA	50～250 ベース	・バクテリア ・アーキア	(Shinbara et al., 2011) (Murakami et al., 2012)
tRNA (tRNA 断片)	70～90 ベース (約20～40 ベース)	・バクテリア ・アーキア ・真核生物	(Sugahara et al., 2006) (Soma et al., 2007) (Sugahara et al., 2008) (Sugahara et al., 2009) (Fujishima et al., 2009) (Fujishima et al., 2010) (Hamashima et al., 2012) (Murakami et al., 2012) (Hirose et al., 2015) (Hamashima et al., 2016) (Tamaki et al., 2017)
rRNA	例： 16S rRNA(約1.5キロベース)、 23S rRNA(約2.9キロベース)、 5S rRNA(約120 ベース)	・バクテリア ・アーキア ・真核生物	(Nakahigashi et al., 2014) (Tsurumaki et al., 2022)
機能性RNA配列 (グループIIイントロンや人工の機能性RNA)	RNA分子の種類によりサイズは多様	・バクテリア ・アーキア ・真核生物	(Komasa et al., 2011) (Noro et al., 2017) (Miura et al., 2022)
RNA ウイルス	約数千～10キロベース	・ウイルス	(Watanabe et al., 2007a) (Takane and Kanai, 2011) (Nagata et al., 2017)

くことが報告されている。そこで、RNA に関連するタンパク質もプロテオームレベルで系統的に分けることができなかつたか考えたのである。具体的には、超好熱性アーキアの組換え体タンパク質の発現ライブラリーを任意の RNA 配列に対する結合性や活性で系統的に選り分けた (Kanai et al., 2003; Kanai et al., 2006; Kanai et al., 2009)。これは時代的には、「機能ゲノミクス」の実践と言っても良いと思う。今考えると 21 世紀になったばかりの頃は、限定された手法の中でゲノム情報から、どのようにタンパク質の機能に迫れるかというようなことを求められていた。さらには、この方向性の中での情報科学的なアプローチということで、アーキアのプロテオーム情報を機械学習で選り分け、RNA 関連タンパク質を予測すること (Fujishima et al., 2007) も実践した。また、前述のノンコーディング RNA (特に tRNA) の研究が進展してくると同時に、特定の RNA の制御に関わる RNA 関連酵素に焦点を合わせ、その生化学、分子生物学的な研究も展開した。これは基本的に、目をつけた酵素を大腸菌での組換え体タンパク質として精製し、その活性を試験管内で調べるという方法を採択した (Sato et al., 2003; Kochiwa et al., 2006; Kitamura et al., 2010; Fujishima et al., 2011; Sato et al., 2011; Saito et al., 2019)。さらに、この RNA 分子と RNA 関連タンパク質の問題は、*Frontiers in Genetics* 誌上で二つの特集号の編集を行うことで、世界的なレベルの研究者に貢献してもらおう形として展開できた。この特集号では、具体的には、RNA 分子については tRNA (Kanai, 2014) に、RNA 関連タンパク質については RNA 代謝に関わる酵素 (Kanai and Yoshihisa, 2019) に焦点を定めた。

4 超学際科学としての生命の起源や体系化を勘案した進化の研究

RNA 分子やその制御系に関して解析していくうちに、先の RNA ワールド仮説や、アーキアの遺伝子制御系が真核生物のそれに比べて単純化されている事実に触れ、最初の生命体は如何なるものか考えるようになっていった。特に、最初期の遺伝子の制御や、遺伝情報のセントラルドグマの成り立ちに強い関心があった。2015 年に山岸明彦 教授 (東京薬科大学) と平尾一郎 博士 (理化学研究所、現 シンガポール科学技術研究庁 A*STAR) により、神戸

で開催された分子生物学会のワークショップ「宇宙における生命の起源と進化:偶然と必然」に呼ばれて、「遺伝暗号の起源と tRNA の分子進化について」という演題で話をしたときに、同じ会場の演者であった、東京工業大学 地球生命研究所 (ELSI) の丸山茂徳 教授 (現 名誉教授) に声をかけられ、丸山教授が率いている新学術領域研究「冥王代生命科学の創成」への協力を請われた。丸山教授はもともと地質学者であり、地球科学や惑星科学にも造詣が深かったが、ELSI の設立と共に、生命の起源研究にも参戦しており、この出会いを契機として、彼の考え方に強い感銘を受けることになる。すなわち、生命の起源のような複雑な問題を、ゲノム科学や分子生物学などの生命科学の研究分野だけで解こうとするのには無理があるということだ。まず、生命が地球に誕生した初期地球の冥王代がどのような環境であるかを知らねばならないし、これらを知るためには地質学や地球科学の知識が必要になる。もちろん地球の歴史は、宇宙の歴史の一部であり、そのためには太陽系の成立がどのようになされたのかを考える必要もある。さらには、生命が誕生するときに必要となった生命体を構成する「部品」の問題がある。アミノ酸、ヌクレオチド、脂質、糖質などは、どのように「化学進化」して準備されることになったのだろうか?これらの問題を考えるためには、無機化学、有機化学、分析化学などの知見が必須となる。まとめると、生命の起源研究はチームで行うべき、学問の分野を複数にまたぐ超学際科学である。同様に考えると、生命の進化の歴史は、地球の歴史の一部であると言える。過去の環境を知ることなしに、例えば、実際に地球上で起きた生物種の大絶滅や、カナダの化石地層であるバージェス頁岩で見られる爆発的に進化した海棲動物の繁栄の理由をわかるはずがない。

このような状況下で我々が、CPR (Candidate Phyla radiation; 放射状に系統樹が広がる生物門群) バクテリア (Hug et al., 2016) に注目したのには、主に以下の二つの理由がある。一つは、CPR バクテリア研究をリードする研究グループは、ARMAN と呼ばれる極小のアーキアの研究で数年前に共同研究 (Fujishima et al., 2011; Hirata et al., 2012) をしたカリフォルニア大学バークレイ校の Jillian Banfield 教授が率いていたことだ。彼女らの推進する集団遺伝学 (Population Genetics) 的な考えに、筆者も賛同することが多かったこと

が特に大きい理由である。またもう一つは、地質学者である丸山教授らが指摘した現在の冥王代類似環境で、CPR バクテリアの一種である OD1 と命名されたバクテリアが見つかったことである。ここで、先に述べた、ゲノム解析のみから生命の起源や進化を議論すべきでないという考え方は、以下のような知見や経験が蓄積していくことで、筆者の中でも明確になっていったと思う。(a) 系統樹構築に用いる配列の選び方の違いにより系統樹の形が変わることがある。(b) 生物種のゲノムには遺伝子の水平伝搬が思った以上に多い。(c) 系統樹は基本的に共通に有している遺伝子の配列を用いている。(d) メタゲノムから再構築したアーキアゲノム解析時に、再構築したゲノムと極めて高い相同性を有しながら、そのゲノムにマッピングできないクローンが存在した (Nunoura et al., 2011; Sugahara et al., 2012)。つまり実際の環境中にある微生物コロニーは、例えば、微生物分類によく用いられる 16S rRNA 配列が完全一致しても、所々配列の違うゲノムを有した細胞の集団になっている。ということで、どのバクテリアとどのバクテリアが近縁であるかといった数学的な研究や、単なる生物種の細かい分類を目的にした研究ではなくて、地質学者の意見(幾分、恣意的ではあったにしても)を大いに参考とすることとしたのである。その結果、地学雑誌の特集号に丸山教授と共著で、「生命の起源研究における CPR バクテリアの重要性」(鶴巻ら, 2020)と「真核生物の起源における原核生物の重要性と当時の地球環境」(武山ら, 2020)と題した、分野を跨いだ二つの総説を、学生を第一著者として発表することができた。また、超学際研究として生命の起源を扱った単行本が、その名も「冥王代生命学」として 2022 年の秋に出版予定である(丸山ら, 2022)。さらに、CPR バクテリアのゲノム情報を詳細に見ていくうちに、このバクテリアのリボソームタンパク質の一部が失われていることや小型のリボソームを有していることを示唆し、学術論文としても発表することができた(Tsurumaki et al., 2022)。この原著論文の中で我々はリボソームがどのように進化したのかを議論した。

先に、生命情報科学は理論生物学になり得ると書いたが、書いたところで、塩基配列に内在される情報を具体的な生物現象とカップルさせて扱うのはなかなか難しい。それでもすぐに気づくものとして、mRNA からタンパク質へ

の翻訳の制御、遺伝子の塩基配列特異的な転写因子やスプライシング因子などの制御体系(ネットワークと言っても良い)、これらの制御に関わるRNAの2次構造とその構造変換の問題などがある。筆者らは配列解析時にこのような生命現象の根幹を支配するようなルールをどうにかして見つけられないかと考えてきた。例えば、ノンコーディングRNAの研究では、翻訳されるRNAではなくて、翻訳されないRNAをどのように区別していくかという問題として、その解析フレームワークを構築した(Numata et al., 2003; 金井, 2004)。一方、ここ10年ほど進化系統解析を介して、特定の制御系が、バクテリア、アーキア、真核生物の各ドメインでどのような広がりを有するかという観点で論文をまとめるようになった。例えば、ゲノムプロジェクトの貢献の一つは、ゲノムにコードされるタンパク質の種類に上限があることを具体的に示したことにあるとする考え方がある。これと同じように、特定の生命現象を担う分子がどの生物種の範疇でどのように変遷していったかという問題は、進化を体系化していくことに他ならないだろう。進化というものは、通常、遺伝子の変異と選択が極めて長い時間をかけて達成されるので、研究者の生存期間を100年間とした場合でさえ、解答の具体的な再現性を確認することはほぼ不可能となる。そこで、解答(実際の生物が選んだ進化の道筋)の範囲には、どのような上限、下限があるのかと、その範囲を不等号で囲むことができたかと考えたわけである。結果として、以下のような進化に関する論文を発表することができた(この中には、既に他のコンセプトの枠組みで紹介した論文も含まれるが、論文の位置付けは複合的に考えていることをご理解いただきたい)。すなわち、バクテリアにおける特定の転写因子の変遷(Matsui et al., 2013)、Vアーム構造を持つ特殊なtRNAの真核生物での分布(Hamashima et al., 2016)、tRNAの3ドメインにおける塩基配列の保存性(Tamaki et al., 2017)、ヒト免疫不全ウイルス-1(HIV-1)における亜型ウイルスの出現(Nagata et al., 2017)、RNA鎖の末端をリン酸化する酵素の3ドメインにおける分布(Saito et al., 2019)、ゲノム上を動くレトロエレメント(グループIIイントロン)の原核生物全体における分布(Miura et al., 2022)、そして、リボソームを構成する分子の様々なバクテリアにおける差異(Tsurumaki et al., 2022)などの論文である。

もう一つ、なぜ SFC で生命科学かということについても最初に述べたが、最近では次のようにも考えるようになった。すなわち、筆者は先端生命科学研究所に常駐しているものの、環境情報学部の教員でもあるので、自身の研究の中でも、「環境」と「情報」といったタームを少なからず意識してきた。これには、上述のように、生命の起源を考えると、その環境を考えていたのか？と自問するようになってきたことも影響している。ここで、筆者らが考える「環境」とは、ヒトを含め生物が生育する環境である。生命の起源や宇宙生命の研究では、良く Habitable (住むことができる) という単語で表す。例えば、「銀河系にハビタブルな惑星はどのくらいあるか？」というような問題提起を行う。また「情報」は言わずもがなであるが、遺伝情報である。すなわち、筆者の興味範囲では、環境を変化させたとき(外来からの刺激の強さを変えた時)に生命体はどのように遺伝情報の制御機構(転写、RNA プロセッシング、翻訳、RNA 分解など)を変化させるだろうかという問題に行き着く。これを、IAB 流にシステマティックに研究するわけである。今回の総説ではこの研究の詳細に立ち入ることは避けるが、その応用として一つだけ宣伝しておけば、「福島第一原子力発電所の原子炉の中には、微生物がハビタブルか？」というような問題を国のプロジェクトの一環として捉えることができた(金井ら, 2021)。

5 おわりに

2001 年に IAB で RNA 研究グループを立ち上げてから 20 年以上が過ぎた。小さな研究グループではあったが、この間に、少しずつでも研究成果を出し続けることができたのは、学部から、大学院へと進学してくれた多くの学生と、丁寧に時間のかかる実験を支えてくれた技術員の皆様のおかげである。グループメンバーの研究発表は IAB の設立当初より国際 RNA 学会(金井, 2002 ; 2003)での発表を念頭に遂行したのだが、20 年間のうちにはこの国際 RNA 学会を招致するような経験もできた(2016 年 京都にて開催)。また、この間に知り合った日本の RNA 研究者の支援もあって、2021 年には筆者らが中心となって日本 RNA 学会をオンライン開催することができた(図 1)。これは、本来ならば、山形県鶴岡市に新しくできた荘銀タクト鶴岡で開催する予定だ



図1 IABで主催した日本RNA学会年会(2021年7月開催)のポスター

ったが、コロナウイルス感染症の蔓延で、オンライン開催となった。一方で、オンライン開催の良さを生かし、国内外から約20名の著名な研究者を招待すると共に、学術雑誌EMBO Journalの編集者によるポスタークリニックや学会賞を設けることができ、多くの参加者から評価のメールをいただいた。有難いことである。また、RNA研究グループにも新しい風が吹き始めている。一つは、名古屋大学や鈴鹿医療科学大学で大腸菌低分子RNAの世界的な研究を展開していた森田鉄兵

博士が、3年ほど前からIABの新しいPI (Principal Investigator, 主任研究者)として参加してくれていることである。分子生物学のキットが実験遂行に幅を利かせているような現在、彼のように微生物学や遺伝学を駆使して、研究を展開できる研究者を非常に頼もしく考えと共に、その成果を期待するところである。

さて、最近のRNA研究のトピックの中には基礎研究の対象として扱われていた分野が、世界的な応用として開花した例が散見される。例えば、原核生物のRNAを介した獲得免疫機構として知られていたCRISPRシステムが、ゲノム編集技術となった。また、コロナワクチンとして大成功を取めたmRNAワクチンの実用化には、mRNAのキャップ構造やRNA修飾といった、

極めて専門的な分野が貢献した。偉い先生たちも「自分の研究が具体的にどのように人類に役立つかを考えるべき」と述べておられる。しかしながら、筆者は、我々の基礎研究の応用は？というつもりはない。少なくとも大学にいるうちは、自身が興味深いと考えた研究に邁進すれば良いと思うからだ。厚顔無恥に言わせていただければ、我々の研究は世界の文化に貢献する。大学とはそういう場所でもあるべきと、考えているからである。筆者と共に、論文を発表した学生の何人かは、既に大学や研究所の教官となり、新しい基礎研究を展開している。企業の研究所で様々な応用研究の研究員や会社の営業として働く者も多い。さらに、全く予想していなかったが、何人かは鶴岡発のバイオベンチャー会社で活躍中である。全く生命科学と関係ない会社に落ち着いた者もいるが、それはそれでまた楽しい。筆者も、本原稿を書いている時点(2022年6月末)で、大学の退官まで約3年半となった。ちょうどそのくらいまで今いる学生も頑張ってくれる予定なので、私もまだ休むわけにもいかない。幸いにして、鶴岡は食文化の都市である。年間を通していろいろな名産品を楽しめる。今なら、8月に収穫されるだだちゃ豆を楽しみに、世界に向けて、もう少しは研究成果を発信していけたらと考えている。

引用文献

- 金井昭夫(2002)「さらなる深まりをみせる RNA ワールド」『細胞工学』21, pp. 1078-1079
- 金井昭夫(2003)「RNA・RNA・RNA 第8回 RNA 学会年会 RNA2003 から」『蛋白質核酸酵素』48, pp. 1863-1865.
- 金井昭夫(2004)「トランスクリプトームと non-coding RNA: non-coding RNA は転写のノイズだろうか?」『蛋白質核酸酵素』49, pp. 2521-2528.
- 金井昭夫(2008)「機能性 RNA 研究における生命情報科学の重要性を再考する」『日本化学会情報化学部会誌』15, pp. 57-61.
- 金井昭夫(2015)「21世紀の生命科学における RNA 研究のインパクト」『Keio SFC Journal』(特集 世界を救え～SFC バイオの挑戦) 15, pp. 204-221.
- 金井昭夫、藁科友朗、駒義和、西村昭彦、比内浩、Shagimardanova E. (2021)「微生物生態系による原子炉内物体の腐食・変質に関する評価研究」『JAEA-Review』2021-048.
- 武山尚生、高橋佑歌、永田祥平、澤木佑介、佐藤友彦、丸山茂徳、金井昭夫(2020)「真核生物の起源における原核生物の重要性と当時の地球環境」『地学雑誌』129, pp. 899-912.
- 鶴巻萌、齋藤元文、丸山茂徳、金井昭夫(2020)「生命の起源研究における CPR バクテリアの重要性」『地学雑誌』129, pp. 881-898.
-

丸山茂徳、戎崎俊一、金井昭夫、黒川颯 (2022)『冥王代生命学』朝倉書店。

- Fujishima, K., Kanai A. (2014) “tRNA gene diversity in the three domains of life”, *Front Genet.* 5, p. 142.
- Fujishima, K., Komasa, M., Kitamura, S., Suzuki, H., Tomita, M., Kanai A. (2007) “Proteome-wide prediction of novel DNA/RNA-binding proteins using amino acid composition and periodicity in the hyperthermophilic archaeon *Pyrococcus furiosus*”, *DNA Res.* 14, pp. 91-102.
- Fujishima, K., Sugahara, J., Kikuta, K., Hirano, R., Sato, A., et al. (2009) “Tri-split tRNA is a transfer RNA made from 3 transcripts that provides insight into the evolution of fragmented tRNAs in archaea”, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106, pp. 2683-2687.
- Fujishima, K., Sugahara, J., Miller, CS., Baker, BJ., Di Giulio, M., et al. (2011) “A novel three-unit tRNA splicing endonuclease found in ultrasmall Archaea possesses broad substrate specificity”, *Nucleic Acids Res.* 39, pp. 9695-9704.
- Fujishima, K., Sugahara, J., Tomita, M., Kanai, A. (2010) “Large-scale tRNA intron transposition in the archaeal order Thermoproteales represents a novel mechanism of intron gain”, *Mol Biol Evol.* 27, pp. 2233-2243.
- Hamashima, K., Fujishima, K., Masuda, T., Sugahara, J., Tomita, M., Kanai A. (2012) “Nematode-specific tRNAs that decode an alternative genetic code for leucine”, *Nucleic Acids Res.* 40, pp. 3653-3662.
- Hamashima, K., Tomita, M., Kanai, A. (2016) “Expansion of Noncanonical V-Arm-Containing tRNAs in Eukaryotes”, *Mol Biol Evol.* 33, pp. 530-540.
- Hirata, A., Fujishima, K., Yamagami, R., Kawamura, T., Banfield, JF., et al. (2012) “X-ray structure of the fourth type of archaeal tRNA splicing endonuclease: insights into the evolution of a novel three-unit composition and a unique loop involved in broad substrate specificity”, *Nucleic Acids Res.* 40, pp. 10554-10566.
- Hirose, Y., Ikeda, KT., Noro, E., Hiraoka, K., Tomita, M., Kanai, A. (2015) “Precise mapping and dynamics of tRNA-derived fragments (tRFs) in the development of *Triops cancriformis* (tadpole shrimp)”, *BMC Genet.* 16, 83.
- Houri-Zeevi, L., Korem Kohanim, Y., Antonova, O., Rechavi, O. (2020) “Three Rules Explain Transgenerational Small RNA Inheritance in *C. elegans*”, *Cell.* 182, pp. 1186-1197 e1112.
- Hug, LA., Baker, BJ., Anantharaman, K., Brown, CT., Probst, AJ., et al. (2016) “A new view of the tree of life”, *Nat Microbiol.* 1, 16048.
- Ikeda, KT., Hirose, Y., Hiraoka, K., Noro, E., Fujishima, K., et al. (2015) “Identification, expression, and molecular evolution of microRNAs in the “living fossil” *Triops cancriformis* (tadpole shrimp)”, *RNA.* 21, pp. 230-242.
- Inagaki, S., Numata, K., Kondo, T., Tomita, M., Yasuda, K., et al. (2005) “Identification and expression analysis of putative mRNA-like non-coding RNA in *Drosophila*”, *Genes Cells.* 10, pp. 1163-1173.
- Kanai, A. (2014) “Welcome to the new tRNA world!”, *Front Genet.* 5, 336.
- Kanai, A., Oida, H., Matsuura, N., Doi, H. (2003) “Expression cloning and characterization of a novel gene that encodes the RNA-binding protein FAU-1 from *Pyrococcus furiosus*”, *Biochem J.* 372, pp. 253-261.
- Kanai, A., Sato, A., Fukuda, Y., Okada, K., Matsuda, T., et al. (2009) “Characterization of a heat-stable enzyme possessing GTP-dependent RNA ligase activity from a hyperthermophilic archaeon, *Pyrococcus furiosus*”, *RNA.* 15, pp. 420-431.
- Kanai, A., Sato, A., Imoto, J., Tomita, M. (2006) “Archaeal *Pyrococcus furiosus* thymidylate

- synthase I is an RNA-binding protein”, *Biochem J.* 393, pp. 373-379.
- Kanai, A., Yoshihisa, T. (2019) “Editorial: Current Advances in the Research of RNA Regulatory Enzymes”, *Front Genet.* 10, 973.
- Kitamura, S., Fujishima, K., Sato, A., Tsuchiya, D., Tomita, M., Kanai, A. (2010) “Characterization of RNase HII substrate recognition using RNase HII-argonaute chimeric enzymes from *Pyrococcus furiosus*”, *Biochem J.* 426, pp. 337-344.
- Kochiwa, H., Itaya, M., Tomita, M., Kanai, A. (2006) “Stage-specific expression of *Caenorhabditis elegans* ribonuclease H1 enzymes with different substrate specificities and bivalent cation requirements”, *FEBS J.* 273, pp. 420-429.
- Komasa, M., Fujishima, K., Hiraoka, K., Shinhara, A., Lee, BS, et al. (2011) “A screening system for artificial small RNAs that inhibit the growth of *Escherichia coli*”, *J Biochem.* 150, pp. 289-294.
- Matsui, M., Tomita, M., Kanai, A. (2013) “Comprehensive computational analysis of bacterial CRP/FNR superfamily and its target motifs reveals stepwise evolution of transcriptional networks”, *Genome Biol Evol.* 5, pp. 267-282.
- Miura, MC., Nagata, S., Tamaki, S., Tomita, M., Kanai, A. (2022) “Distinct Expansion of Group II Introns During Evolution of Prokaryotes and Possible Factors Involved in Its Regulation”, *Front Microbiol.* 13, 849080.
- Murakami, S., Fujishima, K., Tomita, M., Kanai, A. (2012) “Metatranscriptomic analysis of microbes in an Oceanfront deep-subsurface hot spring reveals novel small RNAs and type-specific tRNA degradation”, *Appl Environ Microbiol.* 78, pp. 1015-1022.
- Nagata, S., Imai, J., Makino, G., Tomita, M., Kanai, A. (2017) “Evolutionary Analysis of HIV-1 Pol Proteins Reveals Representative Residues for Viral Subtype Differentiation”, *Front Microbiol.* 8, 2151.
- Nakahigashi, K., Takai, Y., Shiwa, Y., Wada, M., Honma, M., et al. (2014) “Effect of codon adaptation on codon-level and gene-level translation efficiency in vivo”, *BMC Genomics.* 15, 1115.
- Noro, E., Mori, M., Makino, G., Takai, Y., Ohnuma, S., et al. (2017) “Systematic characterization of artificial small RNA-mediated inhibition of *Escherichia coli* growth”, *RNA Biol.* 14, pp. 206-218.
- Numata, K., Kanai, A., Saito, R., Kondo, S., Adachi, J., et al. (2003) “Identification of putative noncoding RNAs among the RIKEN mouse full-length cDNA collection”, *Genome Res.* 13, pp. 1301-1306.
- Nunoura, T., Takaki, Y., Kakuta, J., Nishi, S., et al. (2011) “Insights into the evolution of Archaea and eukaryotic protein modifier systems revealed by the genome of a novel archaeal group”, *Nucleic Acids Res.* 39, pp. 3204-3223.
- Okada, Y., Tashiro, C., Numata, K., Watanabe, K., Nakaoka, H., et al. (2008) “Comparative expression analysis uncovers novel features of endogenous antisense transcription”, *Hum Mol Genet.* 17, pp. 1631-1640.
- Okazaki, Y., Furuno, M., Kasukawa, T., Adachi, J., Bono, H., et al. (2002) “Analysis of the mouse transcriptome based on functional annotation of 60,770 full-length cDNAs”, *Nature.* 420, pp. 563-573.
- Saito, M., Sato, A., Nagata, S., Tamaki, S., Tomita, M., et al. (2019) “Large-Scale Molecular Evolutionary Analysis Uncovers a Variety of Polynucleotide Kinase Clp1 Family Proteins in the Three Domains of Life”, *Genome Biol Evol.* 11, pp. 2713-2726.
- Saito, R., Kohno, K., Okada, Y., Osada, Y., Numata, K., et al. (2011) “Comprehensive expressional analyses of antisense transcripts in colon cancer tissues using artificial

- antisense probes”, *BMC Med Genomics*. 4, 42.
- Sato, A., Kanai, A., Itaya, M., Tomita, M. (2003) “Cooperative regulation for Okazaki fragment processing by RNase HII and FEN-1 purified from a hyperthermophilic archaeon, *Pyrococcus furiosus*”, *Biochem Biophys Res Commun*. 309, pp. 247-252.
- Sato, A., Soga, T., Igarashi, K., Takesue, K., Tomita, M., Kanai, A. (2011) “GTP-dependent RNA 3'-terminal phosphate cyclase from the hyperthermophilic archaeon *Pyrococcus furiosus*”, *Genes Cells*. 16, pp. 1190-1199.
- Seydoux, G. (2018) “The P Granules of *C. elegans*: A Genetic Model for the Study of RNA-Protein Condensates”, *J Mol Biol*. 430, pp. 4702-4710.
- Sharma, U., Conine, CC., Shea, JM., Boskovic, A., Derr, AG., et al. (2016) “Biogenesis and function of tRNA fragments during sperm maturation and fertilization in mammals”, *Science*. 351, pp. 391-396.
- Shinohara, A., Matsui, M., Hiraoka, K., Nomura, W., Hirano, R., et al. (2011) “Deep sequencing reveals as-yet-undiscovered small RNAs in *Escherichia coli*”, *BMC Genomics*. 12, 428.
- Soma, A., Onodera, A., Sugahara, J., Kanai, A., Yachie, N., et al. (2007) “Permuted tRNA genes expressed via a circular RNA intermediate in *Cyanidioschyzon merolae*”, *Science*. 318, pp. 450-453.
- Sugahara, J., Fujishima, K., Morita, K., Tomita, M., Kanai, A. (2009) “Disrupted tRNA gene diversity and possible evolutionary scenarios”, *J Mol Evol*. 69, pp. 497-504.
- Sugahara, J., Fujishima, K., Nunoura, T., Takaki, Y., Takami, H., et al. (2012) “Genomic heterogeneity in a natural archaeal population suggests a model of tRNA gene disruption”, *PLoS One*. 7, e32504.
- Sugahara, J., Kikuta, K., Fujishima, K., Yachie, N., Tomita, M., Kanai, A. (2008) “Comprehensive analysis of archaeal tRNA genes reveals rapid increase of tRNA introns in the order thermoproteales”, *Mol Biol Evol*. 25, pp. 2709-2716.
- Sugahara, J., Yachie, N., Sekine, Y., Soma, A., Matsui, M., et al. (2006) “SPLITS: a new program for predicting split and intron-containing tRNA genes at the genome level”, *In Silico Biol*. 6, pp. 411-418.
- Takane, K., Fujishima, K., Watanabe, Y., Sato, A., Saito, N., et al. (2010) “Computational prediction and experimental validation of evolutionarily conserved microRNA target genes in bilaterian animals”, *BMC Genomics*. 11, 101.
- Takane, K., Kanai, A. (2011) “Vertebrate virus-encoded microRNAs and their sequence conservation”, *Jpn J Infect Dis*. 64, pp. 357-366.
- Tamaki, S., Tomita, M., Suzuki, H., Kanai, A. (2017) “Systematic Analysis of the Binding Surfaces between tRNAs and Their Respective Aminoacyl tRNA Synthetase Based on Structural and Evolutionary Data”, *Front Genet*. 8, 227.
- Tsurumaki, M., Saito, M., Tomita, M., Kanai, A. (2022) “Features of smaller ribosomes in Candidate Phyla Radiation (CPR) bacteria revealed with a molecular evolutionary analysis”, *RNA*. 28, pp. 1041-1057. doi:10.1261/rna.079103.122.
- Watanabe, Y., Kanai, A. (2011) “Systems Biology Reveals MicroRNA-Mediated Gene Regulation”, *Front Genet*. 2, 29.
- Watanabe, Y., Kishi, A., Yachie, N., Kanai, A., Tomita, M. (2007a) “Computational analysis of microRNA-mediated antiviral defense in humans”, *FEBS Lett*. 581, pp. 4603-4610.
- Watanabe, Y., Tomita, M., Kanai, A. (2007b) “Computational methods for microRNA target prediction”, *Methods Enzymol*. 427, pp. 65-86.

〔受付日 2022. 6. 28〕