



東北大学加齢医学研究所モドミクス医学分野

東北大学加齢医学研究所モドミクス医学分野
魏 范研

2019年10月1日に東北大学加齢医学研究所の教授に着任し、研究室を立ち上げました魏范研（ウエイ ファンイエン）と申します。この度は生化学誌「北から南から」に寄稿の機会を頂き、感謝申し上げます。今回はこの場を借りて自己紹介させていただきます。

私は中国浙江省に生まれ、幼少期は杭州市という風光明媚な都市で過ごし、中学校からは父の仕事の都合で中国を離れ家族で日本（東京）に移住しました（余談ですが、私には歳二つ上の兄がおり、いまから考えますと、一人っ子政策の時代によく生まれたものだと思っておりますが、詳細な経緯はまだ親に聞けずにあります）。東京都内の中学校と高校を経て、東京都立大学理学部生物学科に入学しました。大学4年生から修士までは、久永眞市先生が主宰する神経分子機能研究室に所属し、アルツハイマー病に関連するリン酸化酵素Cdk5に関する研究に取り組み、研究人生をスタートさせました。博士課程は、修士時代にCdk5の共同研究でお世話になりました富澤一仁先生が在籍していました岡山大学大学院医歯薬学総合研究科に進み、生理学教室の松井秀樹先生と富澤先生の指導の下で膵臓β細胞におけるCdk5の機能について研究しました。博士号取得後、米国Yale大学医学部精神科に留学しAngus Nairn先生の下で薬物依存の分子機序について研究を行いました。世界的に著名な研究者と身近に接し、密な人的な交流ができたことが私の大きな財産となりました。

3年間の留学を終えた後、博士課程の時に指導して頂いた富澤先生が教授として立ち上げられました熊本大学生命科学研究部生理学教室に赴任し、2型糖尿病の危険因子であるCdk5 regulatory subunit-associated 1-like 1 (Cdkal1) について研究を始めました。Cdkal1はその名の通りCdk5の関連分子として考えられていましたが、研究を進めていくうち、Cdk5と全く関連しないことがわかり、非常に落胆しました。そこで、もう一度Cdkal1の基本構造に立ち返って検討したところ、Cdkal1はtransfer RNA (tRNA) の修飾酵素として機能しうる可能性を見出しました。そして、RNA修飾研究の第一人者である東京大学の鈴木勉先生に協力を仰ぎ、ついにCdkal1がリジンに対応するtRNAをチオメチル化する修飾酵素であることを発見しました。さらに、Cdkal1遺伝子の膵β細胞特異的欠損マウスを作製

し、同マウスではインスリンのリジンコドンにおいて誤翻訳が生じ、その結果、異常なプロインスリンが膵臓β細胞内に蓄積するとともに成熟インスリンが低下することで、最終的に糖代謝が障害されることを明らかにしました。

私はCdkal1に関する研究をきっかけに他のtRNA修飾の分子機能と疾患との関連についても研究を展開し、これらの修飾はタンパク質翻訳の精度や効率を制御することで神経機能やエネルギー代謝を調節し、修飾の破綻が精神疾患やミトコンドリア病など様々な疾患の発症に関わることを明らかにしました。さらに最近では、RNAが代謝された後、化学修飾を含むRNA塩基が細胞外に分泌され、なかには細胞膜上の受容体を活性化し、代謝や免疫応答など生体恒常性を調節するものも存在することを発見しました。即ち、RNA修飾は、細胞内におけるRNA機能制御のみならず、代謝された後は液性因子として細胞機能を制御示していることを示しています。

現在、すべての生物を合わせて150種以上のRNA修飾が見つかり、RNA修飾がRNAの安定性や細胞内局在を調節することで高次生命機能の発揮に重要な役割を有していることが明らかになってきました。RNA修飾に関する研究は「エピトランスクリプトーム」と命名され、新たな研究潮流になっています。特に近年、RNA修飾がコロナウイルスに対するmRNAワクチンにも取り入れられ、次世代医療技術として注目されています。しかし、RNA修飾のうち機能が判明しているものはわずか一部にしか過ぎず、特に細胞外におけるRNA修飾の機能に関する研究は始まったばかりです。私は、加齢医学研究所において、様々なRNA修飾が果たす生命機能を解明し、同研究成果を加齢関連疾患の治療につなげることを目標としています。私はこのような思いで研究室名をモドミクス医学分野 (Modification+Omics, <http://modomics-medicine.com>) と名付け、新たな生命科学分野の創発と医学イノベーションを目指しています。

最後になりましたが、これまでの研究人生で北に南に様々な場所に行き、多くの方に出会いました。すべての出会いがあってこそ現在の私がありますので、この場を借りて皆様方にお礼申し上げます。今後ともご指導、ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。