

非コード RNA に注がれる熱い想い

西村尚子 (サイエンスライター)

タンパク質をコードしない RNA に関する研究が盛んだ。そのなかでも、特に注目されているのが「機能性 RNA」とよばれるもの。核内にある低分子 RNA やメッセンジャー RNA に似た構造をとる RNA などについて、最新の研究成果を報告する。

RNA 研究に、「追い風」が吹いている。ターゲットとされるのはタンパク質をコードしない、いわゆる「non-coding RNA (ncRNA、非コード RNA)」だ。ブームは近年、20 塩基ほどのマイクロ RNA に、発生や分化、代謝、ウイルス耐性、発がんといった、さまざまな生命現象を制御する機能があると、相次いで報告されたことに端を発する。

昨年の秋には、理化学研究所の林崎良英博士らが、マウスゲノムの 70% 以上の領域がいったんは RNA に写し取られていることを明らかにし、その約半数が ncRNA であることを突き止めた¹。さらに、ncRNA のなかには、ある特定の部位が化学的な修飾 (RNA 修飾) を受けることで、機能を獲得するものがあるとする研究成果も相次いでおり、ncRNA の機能解析がますます盛んになっている。

バラエティーに富む ncRNA

今や、10 種以上に分類されている RNA だが、タンパク質をコードするか否かで、大きく 2 分することができる。1 つはもちろん、伝統的なセントラルドグマの定義にあてはまるメッセンジャー RNA (mRNA) で、そのコドンがタンパク質を作るために使われる。それ以外の RNA は、すべて「ncRNA」と総称されている。mRNA には「1 本鎖で先端にキャップ構造、末端にアデニンの並びからなるポリ A 構造をもち、タンパク質への読み取り枠 (ORF: open reading frame) を含む」との定義がある。しかし、ncRNA のほうにはまだ明確な定義がなく、長さ、構造、機能のいずれの点においても、実にバラエティーに富んでいる。

現在、ncRNA のなかでもとくに注目されているのが「機能性 RNA」と称される

ものだ (表 1 を参照)。「機能性 RNA には、私が研究してきた核内の低分子 RNA や、20 塩基程度のマイクロ RNA、mRNA のような構造をしているが有意な ORF をもたない RNA (mRNA 様 ncRNA) など、さまざまなものが含まれる」。一貫して RNA の基礎研究を行い、昨年の秋から経済産業省管轄の (独) 産業技術総合研究所生物情報解析研究センターで研究を続ける廣瀬哲郎博士は、ncRNA について、そうコメントする。

注目される RNA の修飾や編集

廣瀬博士が研究対象にしてきた RNA は、核内に存在するもので、「核小体低分子 RNA (snoRNA: small nucleolar RNA)」とよばれている。ヒトではすでに 200 種以上が知られており、いずれも楕円ループ状のユニークな立体構造をもっている。

主にリボソーム RNA (rRNA) の特定部位を化学的に修飾し、正しい構造をもつリボソーム合成を可能にする役目を果たしている (図1を参照)。

「ほ乳類の rRNA には修飾を受ける部位が 200 種以上あり、それぞれの部位に相補的な配列をもつ snoRNA が特異的に結合するしくみになっている」と廣瀬博士。この場合の化学修飾にはメチル化など 2 種類があり、snoRNA の特定部位に結合したタンパク質が rRNA の特定の部位に触媒機能を発揮する。

興味深いことに、ほ乳類の snoRNA 遺伝子は、リボソーム生産に関わる遺伝子のイントロン (mRNA の生成過程で切り捨てられてしまう部分) に多くみられるという²。この点について廣瀬博士は「酵母などでは、イントロンではない部位に遺伝子があるので、もとは独立した遺伝子だったのだろうが、あるときリボソーム生産関連遺伝子のイントロンに入り込み、都合よく 1 つの領域で、同時にかつ協調的に、リボソーム生産と snoRNA 生産ができるようになったと思われる」と話す。

RNA 修飾のなかには、塩基が化学修飾されることによって指定アミノ酸が変化するものもあり、そのようなタイプは特に「RNA 編集」とよばれている。RNA 編集もまた、ncRNA の機能獲得に関与していることが示唆されており、世界各地でその解析が急がれている。たとえば、アメリカのウィスター研究所教授の西倉和子博士は、mRNA 中のアデノシン (塩基部分にアデニンを含むリボヌクレオシド:A) をイノシン (アデノシンが脱アミノ化されたもの:I) に変換するタイプの RNA 編集 (A→I RNA 編集) を対象に研究を行っている。

生体中の酵素の多くは、イノシンをグアノシン (塩基部分にグアニンを含むリボヌクレオシド) であるかのように認識するため、「A→I RNA 編集」を受けると、mRNA の塩基配列情報が変わることになり、指定アミノ酸も変化する。この変化は、最終的にはタンパ

ク質の構造変化として反映されるため、遺伝子中のどのアデノシンが「A→I RNA 編集」を受けるかによって、単一の遺伝子から複数種の機能の異なるタンパク質を作り出せるようになる。

このような「A→I RNA 編集」を行うのは、ADAR (adenosine deaminases acting on RNA) 酵素とよばれるもので、ヒトでは ADAR1、ADAR2、ADAR3 の 3 種が知られている (図2を参照)。西倉博士はそのうち ADAR1 とよばれる酵素の遺伝子を世界で初めてクローニングし、「A→I RNA 編集」の機能解析のための道を開いてきた³。「最近では、脳内のセロトニン受容体やグルタミン酸受容体の RNA 編集に ADAR1 や ADAR2 が関与していること、これらの欠損や機能低下による RNA 編集の異常が、精神疾患や神経変性疾患に関わることもわかってきた⁴」。西倉博士はそう話す。

非コード RNA 機能解析プロジェクト

ncRNA 研究の急激な進展を受け、経済産業省は 2005 年 8 月に「機能性 RNA プロジェクト」を発足させた。プロジェクトの期間は 5 年で、「機能性 RNA の探索・解析のためのバイオインフォマティクス技術の開発」「機能性 RNA 解析のための支援技術・ツールの開発」「機能性 RNA の機能解析」の 3 部門で進められている。

廣瀬博士は、「機能性 RNA の機能解析」においてサブグループリーダーを務めており、「最終的には RNA を用いたまった

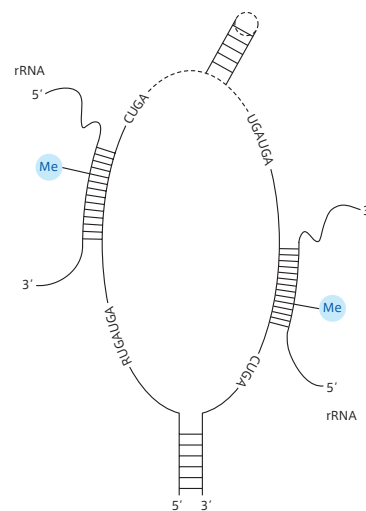


図1 核小体低分子 RNA (snoRNA) の基本構造
snoRNA は、特徴的な環状構造をもつ。基質となるリボソーム RNA (rRNA) のメチル化修飾部位を示した。

く新しい応用技術を開発して、医薬品などに結びつけることが目標。今は、ヒトとショウジョウバエを対象にしたマイクロ RNA の機能解析と、ヒトを対象にした mRNA 様 ncRNA の機能解析を始めたところだ」と話す。このうち、mRNA 様 ncRNA の機能解析は、欧米でも本格的には着手されておらず、mRNA 様 ncRNA が明確な機能をもつのか否か、もつとしたらどのような機能なのかについてはほとんど解明されていないという。廣瀬博士は「機能が不明な現状では、まず、疾患と関連があるのかどうかを探るのがよいのではないかとし、「mRNA 様 ncRNA の細胞内挙動が、どの部分で

表 1 機能性の RNA のカテゴリー

カテゴリー	鎖長	細胞内局在	機能に関する知見の例*
I マイクロ RNA	21 塩基	細胞質 核	翻訳抑制、RNA 分解 クロマチン構造変換
II mRNA 様 ncRNA	多様	細胞質 核	タンパク質輸送制御? クロマチン構造変換、転写開始制御
III その他の低分子 RNA	70~300 塩基	細胞質 核 核小体	RNA 品質管理? (Y RNA) 転写伸張制御 (7SK RNA) RNA 編集制御 (MBII-52 snoRNA)

*: 機能に関する知見は、代表的な ncRNA の既知機能について記載してある。

メッセンジャー RNA と異なっているのか、といった基礎的な知見を得ることも重要だ」と話す。

一方、東京大学大学院工学系研究科の鈴木勉博士は、機能性 RNA プロジェクトにおいて「機能性 RNA 解析のための支援技術・ツールの開発」の責任者を務めている。鈴木博士も RNA 修飾について研究を行っており、転移 RNA (tRNA) の修飾異常がミトコンドリア脳筋症などの重篤な遺伝子疾患の原因になることなどを突き止めてきた⁵。経済産業省のプロジェクトでは RNA を「情報」としてではなく「物質」としてとらえ、質量分析技術によって高感度に解析する新手法を構築中だ。「現在は、RNA 断片の質量を調べ、それを既知のゲノム情報に照らし合わせることで、その遺伝子配列を迅速に同定するための『RNA マスフィンガープリント法』の開発を急いでいる」と鈴木博士。「この手法が完成すれば、免疫沈降によって調製していた RNA・タンパク質複合体の RNA を、迅速にかつ定量的に同定できるようになる」としている。

質量分析による RNA 解析は、RNA にどのような修飾が施されているのかを検出するのもにも適しているという。「たとえば、塩基にメチル基がつくと、質量は 14 ダルトン分大きくなる。この変化は、質量分析だと検出できるが、従来の配列ベースの解析では不可能だ」と鈴木博士。実際に、この手法を応用して、さまざまな RNA 修飾酵素を同定することにも成功している^{6,7}。さらなる挑戦として、マイクロ RNA のようなごく微量の RNA にも対応するために、フェムトモル (フェムトは 10^{-12}) レベルを検出できる技術も開発しているという。

日本の戦略、アメリカの戦略

大ブレイクしている感のある ncRNA 研究だが、研究の進め方には、日米で大きな違いが生まれている。たとえば西倉博士は、「日本では経済産業省主導で、RNA テクノロジー活用研究にターゲットをしぼった大型プロジェクトが始まって

いるが、アメリカでは、エピジェネティック生物学研究の一環として、ncRNA やマイクロ RNA 研究に大型予算がつく傾向にある」とコメントする。エピジェネティックとは、個体レベルでみられる遺伝子の制御のことで、たとえば RNA 干渉 (RNAi) やクロマチン構造の変化といった現象が知られている。さらに西倉博士は「ここ数年、マイクロ RNA ががん遺伝子やがん抑制遺伝子の制御に深く関わっていることが報告されてきている。アメリカでは、長年、NIH 主導のもと、がん研究に巨額が投じられてきているが、近々、がんを対象にしたエピジェネティック研究の大型プロジェクトが立ち上がる」とも聞いており、その一環としてのマイクロ RNA 研究もますます盛んになるだろう」と話す。

日本では、RNA 研究に対して、過度に応用を期待しているところがある。今後は個別に進められる研究をいかに統合するかが大きな課題となる。廣瀬博士は「機能性 RNA という言葉自体、科学的な専門用語ではなく、プロジェクトのために作られたものではないか」とコメントする。とはいえ、日本もアメリカも、RNA 研究を創薬や新たな治療法に結び

つけようとしている点は共通している。廣瀬博士も「すぐに薬を開発するのはむずかしいかもしれないが、RNA の細胞内挙動をとらえることで、病態の把握のためのマーカーとして利用することなどは可能だろう」としている。

ただし、機能をもつ ncRNA は、発見からごくわずかの時間しか経っていない。その基盤メカニズムもまだ解明途中だ。応用を急ぐあまり、基礎研究がおろそかになることのないよう、腰を落着けた研究体制が望まれる。

1. The FANTOM Consortium and RIKEN Genome Exploration Research Group and Genome Science Group, *Science* **309**, 1559-1563 (2005).
2. Filipowicz, W. and Pogacic, V., *Curr Opin. Cell. Biol.* **14**, 319-327 (2002)
3. Yang, W., et. al. *Nature structural & molecular biology*, **13**, January, 13-21 (2006)
4. Maas, S., Kawahara, Y., Tamburro, K. M., and Nishikura, K., *RNA Biol.*, **3**, e1-e9 (2006)
5. Kirino, Y., Goto, Y., Campos, Y., Arenas, J. and Suzuki, T., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **102**, 7127-7132 (2005)
6. Noma, A., Kirino, Y., Ikeuchi, Y. and Suzuki, T., *EMBO J.*, in press (2006)
7. Ikeuchi, Y., Shigi, N., Kato, J., Nishimura, A. and Suzuki, T., *Mol Cell.*, **21**, 97-108 (2006)

