

小さなRNAの大きな役割

分子生物学には、セントラルドグマと呼ばれるものがあります。生物学の多くの教科書に書かれているこの「中心教義」によれば、遺伝子DNAのもつ情報(塩基配列)はまずメッセンジャーRNAに正確に写し取られ、このRNA上の暗号を解読する形で蛋白質合成が行われます。できあがった蛋白質は生命活動に必要なさまざまな働きを担っています。言い換えれば、遺伝子は蛋白質をつくるための情報を持っており(専門的には、蛋白質をコードする、と言う)、RNAは遺伝子と蛋白質の間の単なる橋渡しの存在と見られてきたのです。ところが、長い間脇役扱いされてきたRNAが、実は生命現象を理解するための主役級の存在であることが明らかになってきたのです。

生命現象を理解する新しい鍵:ノンコーディングRNA

はじめて線虫(回虫の仲間)でゲノム解読が完了し、この比較的単純な生物のもつ遺伝子数が2万個弱であることが明らかにされた時、研究者の多くは、さらに複雑で高等なヒトの場合にはより多くの遺伝子、例えば10万個くらいの遺伝子が働いているに違いないと予想しました。しかし、実際にヒトゲノム解読が完了してみると、ヒトの遺伝子数も2万3千程度に過ぎず、「下等」な線虫と大差ないことが判明したのです。しかも、線虫とヒトで遺伝子のレパートリーにも大きな違いはないようなのです。では、線虫とヒトの違いはどのようにして生まれるのでしょうか?

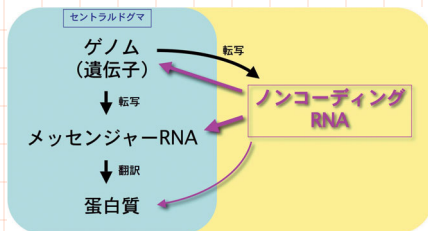
この難題を解く一つの鍵が、蛋白質をつくる際の橋渡し役とならないRNAだということが明らかになり、大きな脚光を浴びています。これらのRNAは蛋白質情報を持たないことからノンコーディングRNA(noncoding RNA)と総称されます。生物種が高等になるほど、より多くのノンコーディングRNAをもっていることがわかってきました。そして、これらのノンコーディングRNAが、遺伝子DNA、メッセンジャーRNA、蛋白質などにさまざまな働きかけを行うことで、より複雑で高次な生命現象が可能となるものと考えられます。

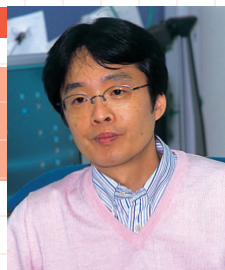
小さなRNAが大きな役割を果たす

ノンコーディングRNAにはさまざまな種類が存在しますが、このうち、マイクロRNA(miRNA)は配列の相補性(RNAの塩基には4種類あり、GはCと、AはUと必ずペアを組むという性質があります)を用いて特定のメッセンジャーRNAに結合し、蛋白質への翻訳を抑制する働きがあります。メッセンジャーRNAが一般に2千とか3千個の塩基が並んでいるのに対し、マイクロRNAはわずか22個程度の塩基からなる、その名の通り小さなRNAです。例えばヒトの場合、数百種から千種くらいのマイクロRNAが存在し、全体

の3割くらいの遺伝子の働きを調節しているのではないかと見積もられています。

私達は、ゼブラフィッシュという小型淡水魚を用いてマイクロRNAの役割を明らかにしてきました。ゼブラフィッシュは脊椎





大学院理学研究科准教授

井上 邦夫

動物の発生分化、疾患、神経機能などを研究するモデル実験生物として多くの研究者に使われています。

さて、マイクロRNAが生成する過程には、ダイサーという酵素(蛋白質)の働きが不可欠です。ゼブラフィッシュでは、ダイサー遺伝子の異常により、マイクロRNAを全く持たない突然変異体が見つっています。

このダイサー変異体は受精後に脳や心臓、体幹部の構造などの形成不全が起こり、発生過程で致死となります。米国のSchier博士のグループは、この変異体の受精卵にmiR-430と呼ぶマイクロRNAを微量注入すると、脳の形成がほぼ正常に起こるようになることを突き止めた。私達は、彼らと共同で、このmiR-430が働きかける標的のメッセンジャーRNAを多数明らかにしました。そして、その多くが、母性メッセンジャーRNAと呼ばれるRNAであることがわかりました。

ご存じのように、受精は卵子と精子の間で起こります。卵子は母親の体内(卵巣)でつくられますが、この過程で卵子に蓄積されたメッセンジャーRNAのことを母性メッセンジャーRNAと言います。受精後の初期胚では、このような母性のRNAや蛋白質の働きによって卵割や発生が進行します。そして、ある程度発生が進んだ段階でようやく受精卵自身の遺伝子(接合子遺伝子)が働くようになります。miR-430は、接合子遺伝子が働きはじめる時期に、

もはや不要となった母性メッセンジャーRNAの分解を促進したり翻訳を抑制したりすることで、母性のプログラムから接合子型のプログラムへの移行がスムーズに起こるように調節しているのです。ダイサー変異胚ではmiR-430による制御が起こらないため、母性プログラムがいつまでも働き続けてしまい、さまざまな発

生異常が起こるのでしょう。

また、私達の研究から、miR-430が生殖細胞と体細胞をつくりわけ過程にも重要なことがわかっています。生殖細胞は次世代を生むことのできる特別な細胞で、その他の細胞を体細胞と呼びます。生殖細胞は受精後すぐに作られますが、miR-430は、生殖細胞形成に働くメッセンジャーRNAが体細胞の側で誤って働いてしまわないように保証する役割を担っているのです。

2006年のノーベル医学生理学賞(ファイア博士とメロー博士)の受賞対象研究となったRNA干渉

(RNAi) では、二本鎖のRNAから生成するsiRNAという小さなRNA分子がメッセンジャーRNAの切断分解を担っています。マイクロRNAとsiRNAの生成過程や作用機構にはさまざまな共通性があります。さらに、ごく最近、別の種類の小さなRNA達も見つっています。小さなRNA達の未知なる役割を解明していくことが、生命現象を理解するために重要な課題となっているのです。

