

序章 機能性 Non-coding RNA 遺伝子制御の新しい パラダイム

keywords

non-coding RNA、セントラルドグマ、RNA スプライシング、
リボザイム、マイクロRNA、トランスクリプトーム解析、
センス - アンチセンス RNA、RNA 工学、RNA ワールド

河合 剛太

千葉工業大学工学部

金井 昭夫

慶應義塾大学先端生命科学研究所

はじめに

RNA(ribonucleic acids)研究は、ほぼ10~15年おきに、その時代を代表するような新展開がみられている。1950年代後半のセントラルドグマを担う伝令RNA(メッセンジャーRNA:mRNA)や転移RNA(トランスファーRNA:tRNA)の発見、1970年代にはイントロンやスプライシングの発見。そして1980年代になると酵素活性があるRNAが発見され、リボザイムと名づけられた。ここから、原始の遺伝子はRNAが主体であったとする「RNAワールド仮説」が始まったのは周知のことである。さらに、1990年代後半から推進されたゲノムプロジェクトをうけ、21世紀になるとnon-coding RNAに代表される機能性RNAが膨大に発見されることとなった。今まさにRNAの時代といっても過言ではないだろう。本稿ではRNA研究上の発見を、本書を通

読するための基礎となる概念とともにまとめた。

1. 古典的な分子生物学における RNA 研究

分子生物学のよりどころとなっているセントラルドグマでは、DNA に記録された遺伝情報が mRNA に写しとられ(転写)、さらにその情報に基づいてたんぱく質の生合成が行われる(翻訳)。この重要な過程において、RNA は mRNA、リボソーム RNA (rRNA) および tRNA として機能している(図 1)。rRNA はリボソームの構成成分であり、tRNA はコドン(塩基配列)とアミノ酸を対応させるアダプター分子である。

なお、インフルエンザウイルスやエイズウイルスなどのように遺伝情報を記録する物質として RNA を用いる(RNA ゲノム)ウイルスも多

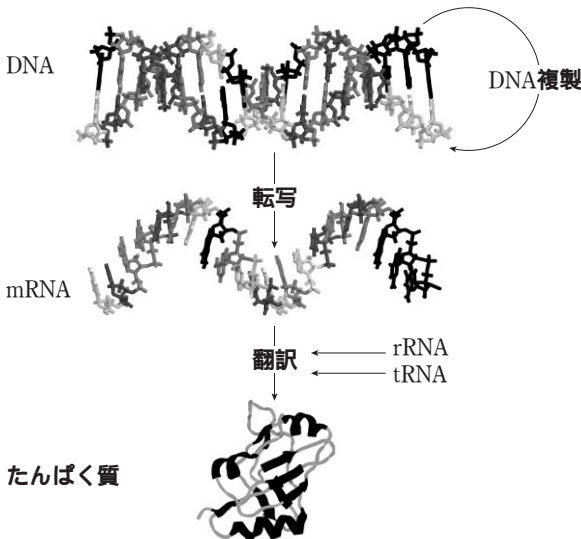


図1 セントラルドグマとRNA

古典的なセントラルドグマでは、遺伝情報はDNA から mRNA を介してたんぱく質に変換され、さまざまな生物現象がたんぱく質によって遂行される。mRNA の情報がたんぱく質に翻訳されるためには tRNA や rRNA が重要な役割を担う。現在では、これらの RNA のほかにもセントラルドグマ上で多様な non-coding RNA が張りめぐらされ、制御的な働きをしていると考えられるようになった

く存在する。このようにRNAは、遺伝情報の発現において中心的な働きをもつ重要な分子であるが、それ以外のほとんどの生命活動は、たんぱく質によって営まれていると長い間考えられてきた。しかし、このイメージは後述するように大きく変化しつつある。

RNAとDNAはきわめて類似した分子であり、これらの化学構造はほんの少ししか変わらない。すなわち、リボース部分の酸素原子1個の違いおよび核酸塩基のメチル基1個の違い、ウラシル(U)とチミン(T)である(図2)。なぜ、DNAはチミンを選び、RNAはウラシルを選んでいるのかについては、明確な理由が見つかっていない。これに

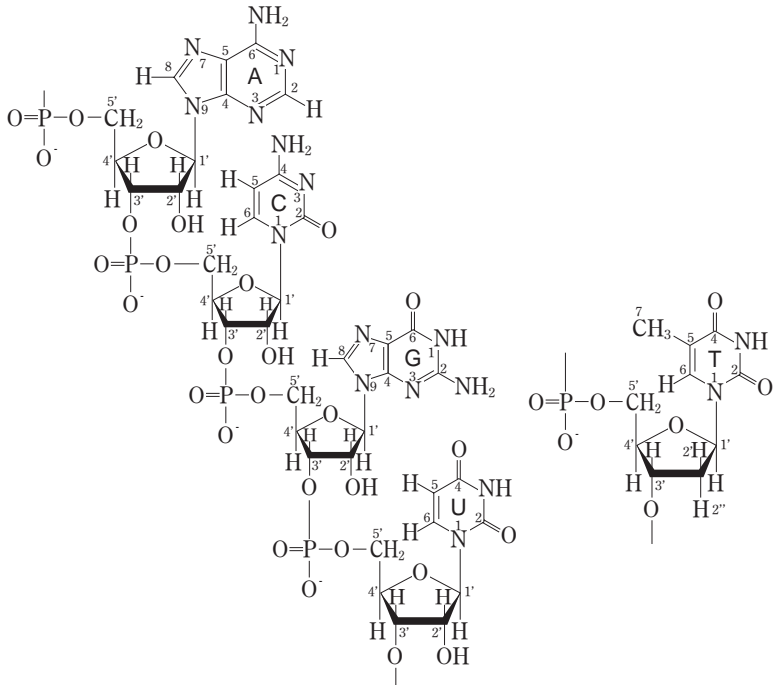


図2 RNAとDNAの構造

例として、4塩基よりなるRNA(左)の構造を示す。DNAでは、リボース部分の酸素原子がひとつ少ない。また、ウラシル(U)塩基は、DNAではチミン(T)塩基となる(右)

対し、リボース部分の違い、デオキシリボースかリボースかについては、ある程度の説明が可能である。リボースの2'位の水酸基(あるいはその酸素原子)は、反応性が高く分解しやすい。一方、2'位に水酸基をもたないデオキシリボースからなるDNAは、化学的により安定である。したがって、情報の格納が任務であるDNAは長持ちするデオキシリボースを選択し、一方、速やかな量の制御が必要なmRNAには分解しやすいRNAが用いられていると考えることができる。

tRNAは、その3'末端にアミノ酸を結合するが、この反応に2'位の水酸基がかかわっているものがある。rRNAは、ペプチド結合の生成反応の直接かかわっており、このために反応性の高いリボースが必要なのである。

2. RNA スプライシングと触媒能力の発見

DNAと比べたときのRNAの反応性の高さは前述したとおりであるが、それはDNAとRNAの機能面においても反映されることになる。すなわち、DNAは遺伝情報の格納を基本とした保守的な側面をもち、RNAは遺伝情報の発現、遂行にともなうより積極的な意味あいをもつ。もちろん、免疫系の細胞でみられるようなゲノムDNAの再構成は無視することができないが、RNAレベルのダイナミックさは、ほぼすべての生物種や細胞に及ぶ。すなわち、RNAはプロセッシング、スプライシングそれにエディティング(編集)などの加工をうけて、より多様性に富んだ機能を発揮していると考えられる。

このうちRNAスプライシングは、1977年におけるエクソンとイントロン構造の発見から、その制御機構に関する研究が始まることになる。特に、オルタナティブスプライシングと呼ばれるエクソンの使