

特集「miRNA 研究の最近の進歩」に寄せて

伊 庭 英 夫

(東京大学医科学研究所)

1990 年代初頭に線虫で microRNA (miRNA) が発見されて以来、多くの多細胞生物で miRNA が見出され、ヒトでは、現在 1000 種余りの miRNA が記述されるに至っている。miRNA とは noncoding RNA の一種で、多くの場合、通常の coding 遺伝子と同様に RNA polymerase II によりゲノムから転写をされ、その一次転写産物である pri-miRNA から最終的には 21 塩基前後の一本鎖 RNA である成熟 miRNA が作られる。この miRNA は単独で機能するのではなく、いくつかのタンパク質と RNA-induced silencing complex (RISC) と呼ばれる複合体を形成し、自身と相補的な配列をもつ標的 mRNA の翻訳の抑制や不安定化を誘導してその発現を負に制御する。

ヒトにおいて、一つの miRNA はおよそ 100 程度の遺伝子群を標的とするといわれ、また各標的に対する抑制効果は弱いことから、その生物活性を疑問視する医科学研究者も多かった。「重要な遺伝子なら、その変異体などにわれわれはとっくに遭遇していたはずだ」というのは、妥当な考え方であろう。実のところ、われわれは知らぬうちに遭遇していたのだ。例えば、1989 年にレトロウイルスの insertion による近傍の遺伝子活性化による B 細胞リンパ腫の原因遺伝子として *c-myc*, *c-myb* と共に見出された non-coding 遺伝子 *c-bic* は、現在 *miR-155* 遺伝子であることがわかっている。また、多くの慢性リンパ性白血病 (CLL) 患者で共通してみられる 1.0Mb にわたる 13q14.3 遺伝子座の欠失領域に対しては、徹底した塩基配列決定とそこに存在する coding 遺伝子群の機能解析が行われたものの、CLL に関与する癌抑制遺伝子の発見に至らなかった。2002 年になって、この領域中に存在する *miR-15a/16-1* クラスター遺伝子の欠失が CLL の原因となっていることが示された。

やがて、マイクロアレイを用いた、多種の miRNA の発現量の網羅的な定量が可能になると、癌や感染症などのヒト疾患部で見られる特定の miRNA の発現異常が記述されるようになる。また、ヘルペスウイルスのゲノム中からウイルス特異的な miRNA が産生されることも示される。個々の miRNA の機能へと焦点を絞った研究も著しく進み、miRNA の機能は幹細胞の全能性維持 [小柳・中山]、発生、免疫応答反応、宿主-ウイルス相互作用、ホメオスタシスなどをはじめとした多くの生命現象に広く及ぶことが認識されつつある。

国際的に見て、わが国でのこの分野の研究の遅れが指摘される反面、日本における優れた遺伝子解析力や RNA 研究の蓄積から独創的な研究が次々に生れ

つつあることも事実である。*miRNA* 遺伝子の構造やそのプロモータ解析による発現の制御機構が明らかにされている。個々の *miRNA* による標的の抑制効果は少ないのに、結果として標的の発現に関して all-or-none に近い制御が行われる例も見られる。そこでは、*miRNA* とその標的が形成する遺伝子発現制御ネットワークによって double-negative feedback 制御などが形成されて、*miRNA* が分子スイッチのように働いている場合がある[原口ら]。また、一次転写産物(pri-*miRNA*)から成熟 *miRNA* が形成されて、それが代謝されていく生合成過程を支え制御する因子群とその作用機構の解明[依田・泊, 河原, 平野・塩見]も大いに進み、*miRNA* の生合成においても、綿密な post-transcriptional な制御が働いていることが明らかとなった。また、修飾を含めた *miRNA* の正確な分子構造をマスマススペクトロメトリーを用いて直接解析する方法論の開発[鈴木]や *miRNA* の診断マーカーとしての確立[小坂ら]、さらには合成核酸類縁体を利用した *miRNA* の補充や阻害に基づく核酸医薬の開発[篠原・吉田, 上野]、特定の *miRNA* を阻害するデコイ RNA (TuD) をベクターで発現させる系[原口ら]などで大きな進展が見られている。

また3年前には、単細胞藻類の *Chlamydomonas* でも *miRNA* が見出されるに至って、*miRNA* の機能を常に進化的な視点でとらえていくことの重要性が再認識されるようになった。植物の *miRNA* [渡辺]、哺乳動物の配偶子形成時にみられる small RNA [宮川]での最近の成果は、RNA 干渉の全体像からヒトの *miRNA* を把握していく上でたいへん示唆に富んでいる。ヒト血中の *miRNA* が再び同一個体の他の細胞へと伝搬されるという事実[小坂ら]は、植物の師管の液中に見出された *miRNA* が他の組織細胞に取りこまれ、そこでイオン輸送に関わる遺伝子群を制御するという事実[渡辺]と共に、non-cell autonomous に作用する *miRNA* という新たな研究方向も現れてきた。細胞間を拡散する *miRNA* が植物組織の形成において重要な機能を果たすということは、動物組織においても成立しているのであろうか。

本特集では、このように極めて幅広い分野に広がりつつある *miRNA* 研究を第一線で行っている先生方に執筆をお願いした。お忙しい中、提供して下さいった最新の情報が、わが国における *miRNA* 研究のさらなる発展につながることを期待したい。