



転写後遺伝子制御 (RNA 編集)

マイクロ RNA (miRNA) と短鎖干渉 RNA (siRNA)

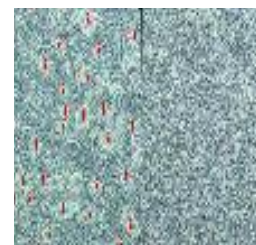
<https://l-hospitalier.github.io>

2020.4

感染対策の基礎知識

#236

【DNA】1953年ワトソン／クリックによる DNA の3次元構造解明は遺伝における DNA の決定的役割を明らかにした。DNA は自然が作り上げた最も偉大な構築物の一つ。DNA の情報は**転写 (transcription)** と **翻訳 (translation)** の2つのプロセスで蛋白になる。転写では DNA コード領域が **1本鎖 RNA** にコピーされる。真核生物では RNA は処理され小さな **messenger RNA** になり mRNA は核を出て細胞質に移り RNA と蛋白質でできた **ライボソーム** という翻訳のための分子機械に情報伝達、**ribosome** は普遍的な遺伝暗号に従って mRNA の記録順にアミノ酸を集め、蛋白を合成する。生体化学反応のほとんどは蛋白質酵素が触媒するが蛋白合成時のアミノ酸ペプチド結合は RNA 分子が触媒 (**ribozyme**)。ヒトゲノムの 10% が蛋白合成情報を持つ **エクソン** で、残り 90% は不要な **イントロン**。真核生物では **【pre-mRNA スプライシング】** でイントロンは読み飛ばされる。最近このイントロンから数千種類の RNA 分子がコピーされることが明らかになり、小分子 RNA の生理作用が研究された。生体は①いつ②どこで③どの遺伝子を転写するかを決める必要がある。**RNA 編集**はこれまで考えられていたよりもはるかに広く行われているらしい (ストライヤー生化学 827p)。DNA→RNA→蛋白のセントラル・ドグマ (F クリック) の修正として①RNA 干渉②**miRNA**③転写因子などがある。**【転写因子 (transcription factor)】**は転写の際に RNA ポリメラーゼ以外に必要な**蛋白質**。原核細胞では転写開始位置は **σ** 因子が、終結位置は **ρ** 因子が認識する。真核細胞では転写の①開始②伸長③終結などは①ジンク (亜鉛) フィンガー、②ヘリックス・ループ・ヘリックス、③ロイシンジッパーなどのモチーフ (繰り返し使われるパターン) を持つ転写因子である **DNA 結合蛋白質** が制御する。転写因子による蛋白合成制御はサイトカインの **ERK** 経路 (Ras/Raf/MEK/ERK) は主に**増殖因子刺激**を核に伝達して細胞の増殖・分化・細胞死に関わり、もう一つの **MAPK** (JNK、p38) は転写因子を介して蛋白合成を制御する (#228 参照)。**【マイクロ RNA (miRNA)】**はゲノム上にコードされ、最終的に 20~25 塩基になる機能性核酸。蛋白に翻訳されない non-coding RNA で他の遺伝子発現を調節。1993年 V アンブロス、R Lee、R Feinbaum らが発見。2014年までに 223 種の生物で 35828 種類の **miRNA** が発見された。**マイクロ RNA (miRNA)** は mRNA の翻訳を抑制する小分子で血液や唾液、尿に含まれる。**miRNA** は細胞内で自分の RNA 塩基配列と相補的な mRNA を探し完全に一致するものは破壊、一部一致するものはこの mRNA と結合し移動して最終的に破壊する。この微小な核酸には、癌患者のみに存在し、健康人には存在しないものもあり、唾液や尿で癌の早期診断が可能になるので注目を浴びている (右写真は 21 年発売予定東芝製 **miRNA** 検出装置、血液 1 滴 1 時間)。また **miRNA** が認識する相補配列の RNA と蛍光蛋白が結合した mRNA を人工的に作成、この mRNA が細胞内に入ると **miRNA** に認識されて RNA が分解されるが、**miRNA** が存在しないと分解されず蛍光を発する。これを利用して細胞の識別、選別ができる。京大ベンチャーの商品名「RNA スイッチ」は iPS 細胞や心筋細胞識別に使用 (右図 i が iPS 細胞)。**【短鎖干渉 RNA (siRNA)】** 1998 年スタンフォード大の A ファイアーと MIT の C メローが 2 本鎖 RNA の遺伝子発現抑制で 2006 年のノーベル賞 (**RNA 干渉**)。2001 年には T トシシルらが 2 本鎖 RNA の短縮型 **siRNA**^{*1} (**small interfering RNA**) が哺乳類において強力に遺伝子発現を抑制するのを報告した。**新型コロナウイルス** も 1 本鎖 RNA ウィルスで **miRNA** や **siRNA** で強力に抑制や破壊ができると予想され、バイオジェンなど約 100 社が**核酸医薬** (siRNA 薬) を開発中。核酸医薬は巨大な市場が予想される画期的な技術革新で、その結果起る予期しない副作用も影響は甚大と予想され遺伝子組み換え規制の対象となっている^{*2}。



^{*1} 細胞内の 2 本鎖 RNA は **Dicer** 酵素で 22~25 塩基の低分子 RNA (siRNA) に切断。siRNA は ATP 依存酵素で 1 本鎖となり他の因子と **RISC (RNA-induced silencing complex)** を形成、この **RISC** が siRNA をガイドとして標的 mRNA (ウィルス) を認識、RNA ほぼ中央を切断して分解する。標的 RNA を切断する酵素は **slicer** と呼ぶ。世界初はサイトメガロウィルスの IE2 遺伝子 mRNA を標的とするホミビルセン。^{*2} 核酸医薬には**カルタヘナ**法が適用される。