



転写後遺伝子制御 (RNA 編集)

マイクロ RNA (miRNA) と短鎖干渉 RNA (siRNA)

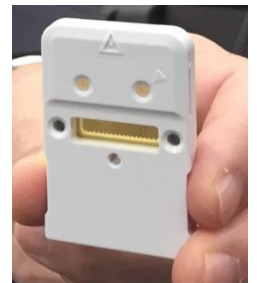
<https://l-hospitalier.github.io>

2020.4

感染対策の基礎知識

#236

【DNA】1953年ワトソン／クリックの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は処理されて小さな**messenger RNA**になりmRNAは核を出て細胞質に移りRNAと蛋白質からなる**ライボソーム**という翻訳のための分子機械に情報を伝達、**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分子が触媒する(**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①**RNA 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)を持つ転写因子の**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する。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は破壊する。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)。また人工的に作成したmRNAで**miRNA**が認識する相補配列のRNAと蛍光蛋白が結合しており、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ものがある。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の細胞が標的の細胞)。**【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年ノーベル賞(**RNA 干渉**)。2001年にはTトッシルらが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ウイルスで**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を持つ画期的技術革新で、その結果起る予期しない副作用も影響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(ウイルス)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イルスの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。