

特別講演

主催 埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター 病態生理部門,

後援 埼玉医科大学 医学教育センター 卒後教育委員会

平成22年4月16日 於 埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター 6階 会議室

哺乳動物細胞における機能性小分子 RNA の働き： その作用機序と応用研究

北條 浩彦

(国立精神・神経センター 神経研究所 遺伝子工学研究部)

1998年 Andrew Fire, Craig C. Mello らによって線虫におけるRNA干渉(RNAi)が発見されたことをきっかけに、タンパク質をコードしない機能性小分子RNAが大きな注目を集めてきた。真核生物においてもsmall interfering RNA (siRNA), microRNA (miRNA), piwi-interacting RNA (piRNA)などの機能性小分子RNAが遺伝子やトランスポソンの制御に重要な役割を果たす事が明らかとなってきた。これら機能性小分子RNAはRNAiによる標的因子の抑制による疾患治療への応用のみならず、生体内の小分子RNAそのものが疾患に大きく関連している可能性も示されてきており、基礎から臨床まで幅広い分野での研究が進められている。

今回RNA研究の分野で最先端の研究を行っておられる北條浩彦先生をお招きし、哺乳動物細胞における小分子RNAの作用機序とその応用研究についてご講演いただいた。

まず、siRNAの特徴として同じ遺伝子を標的としたsiRNAであっても、設計した配列によってRNAiの効率は大きく異なり、より機能的に働くsiRNAでは5'側はGCリッチであるのに対して3'側はAUリッチという非対称性をもつ傾向があること、siRNAの3'末端に数ベースのミスマッチを入れることでRNAiの効率が上昇することをお話しされた。

また、哺乳細胞における小分子RNAの役割として、

神経細胞ではその分化過程においてmiRNAの発現が量、質ともに大きく変化すること、発生初期の未受精卵では機能性小分子RNAとしてsiRNA, piRNAが主に働いているのに対し、受精からステージが進むに連れて両者の割合は低下し、着床後はmiRNAが主として働くという事をお話しされ、脳機能の構築や神経細胞分化、初期発生に小分子RNAが複雑に関与している可能性を示された。

さらにRNAiの疾患治療への応用の1つのアプローチとして、対立遺伝子特異的RNAiについてお話をされた。ハンチントン病の原因遺伝子である*huntingtin*に対する対立遺伝子特異的なレポーターアッセイから、設計したsiRNAが変異遺伝子のみには効果がある事を示され、さらにタンパクレベルにおいても変異タンパクに対する特異的な抑制を確認されていた。

現在、埼玉医科大学ではプロジェクトを組み、難病『進行性骨化性線維異形成症(Fibrodysplasia Ossificans Progressiva; FOP)』の発症機序の解明および治療法の確立に向けての研究が進められている。今回ご講演頂いたRNAiを用いた手法は、FOPのような遺伝性疾患の治療にも結びつく可能性があると感じられた。また、今回は学部学生も参加した学術集会となり、非常に有意義なものであった。

(文責 大手聡)