



小さな遺伝子発現制御因子 microRNA の大きな力

岩田 圭子

原核生物遺伝子のほとんどの領域が転写されるにもかかわらず、その内わずか数%ほどしかタンパク質をコードしていない。タンパク質をコードしていないRNAいわゆるノンコーディングRNA (ncRNA) は、以前はジャンクとしてあまり注目を浴びず、その機能も謎であった。しかし、ここ数年にわたって、いくつかの小さいncRNAsが遺伝子のサイレンシング（発現抑制）に関与することが報告され、重要性がクローズアップされている。その一つが22ヌクレオチド以下一本鎖RNA、microRNA (miRNA) である。1993年に初めて線虫の発生を制御するmiRNAとしてlin-4が発見され¹⁾、現在ではこのmiRNAが、すべての多細胞真核生物の遺伝子発現制御に多大な影響を与えていることが周知の事実となった。miRNAは、タンパク質をコードしている遺伝子から転写されたmRNAをターゲットとし、翻訳の阻害などによってタンパク質合成を阻害するという転写後制御因子として機能する。これまでに、種を超えて数百のmiRNAが同定され、それぞれのmiRNAが多数のmRNAをターゲットとしていると考えられている。近年の研究により、生物においてmiRNAは、シグナル伝達、アポトーシス、代謝、心臓や脳の発生に深く関与していることが報告されている。加えて、miRNAの不全が多くのがんに関与していることも示唆されている。

このように、発生過程におけるmiRNAの機能解析は数多くなされてきたが、成体、特に神経系での生理学的機能はほとんど解っていなかった。そこでChengらは、成体の脳、とりわけ視床下部の視交叉上核 (SCN) に特異的に発現している2つのmiRNA、miR-219-1およびmiR-132に着目して解析を進めた²⁾。我々ヒトを含めて地球上の生物は、24時間サイクルで生活する。これは体内時計に従って生活していることに起因する。SCNは、哺乳類において体内時計を司るタイムキーピング機構の要として働いている。SCNにある神経細胞が約24時間のリズムで活動し、それによって生み出されるリズムをサーカディアンリズムという。これは、図1に示したclockを始めとする時計遺伝子が中心となり形成する負のフィードバック機構が約24時間リズムで働いていることによる。また、このリズムに影響を与えるのが光などの外部刺激であり、これにより同調され、毎日のリズムのずれを24時間サイクルに修正している。この光同調にはper1とper2が関与していると考えられている。

今回Chengらによって、SCNに特異的に発現している、miR-219-1およびmiR-132の発現がCLOCKおよび光誘導転写因子CREB (cyclic AMP responsive element binding protein) にそれぞれ制御されていることが示さ

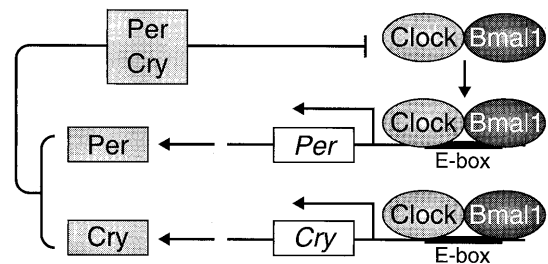


図1. 時計遺伝子が形成する負のフィードバック機構

れた。また、miR-219-1の発現は強固にサーカディアンリズムを刻んでいることも示された。miR-219-1のターゲットは、SCOPと呼ばれるタンパク質であることが示唆されている。SCOPは夜間発現がピークに達するが、miR-219-1を欠損させた細胞では野生型に比べSCOPタンパク質が減少していた。さらに、miR-219-1の機能を喪失させたノックダウンマウスでは、サーカディアンリズムが24時間以上で刻まれた。

一方miR-132のターゲットは、光を照射することで誘導される転写因子regulatory factor X4 (RFX4)であることが示唆され、同じくmiR-132を欠損させた細胞ではRFX4タンパク質が著明に減少していた。同様にmiR-132のノックダウンマウスにおいては、光刺激によるper1誘導が抑えられること、このノックダウンマウスでは日中のper2発現量が2倍になっていることなどが示された。これらの結果より、miR-219-1およびmiR-132はそれぞれ、サーカディアンリズムの発動および光同調に関与していることが明らかとなった。これら2つのmiRNAは、マウスやヒトを含めた脊椎動物において高く保存されていることから、脊椎動物に共通もしくは類似のメカニズムである可能性が示唆される。

今回の研究で、成体における神経系の機能発現にmiRNAが関与していることが示された。一方これ以外にも、遺伝子の変異が、その発症原因として着目されてきた疾患、たとえば重篤な精神疾患である統合失調症発症の原因の一つがmiRNAの不全であることが示唆されている³⁾。したがって、miRNAがさらに多くの役割を担っている可能性は否定できない。miRNA調節の破綻が今日まで難病とされてきた疾病発症の原因と判明し、創薬の標的となる未来が期待されてやまない。

- 1) Lee, R. C. et al.: *Cell*, **75**, 843 (1993).
- 2) Wightman, B. et al.: *Cell*, **75**, 855 (1993).
- 3) Cheng, H. Y. et al.: *Neuron*, **54**, 813 (2007).
- 4) Hansen, T. et al.: *PLoS ONE*, **12**, e873 (2007).

著者紹介 独立法人理化学研究所（研究員） E-mail: iwata-k@cdb.riken.jp