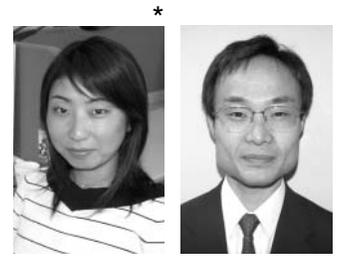


# 特集①

## RNA研究の動向



ライフサイエンス・医療ユニット 庄司真理子\*、茂木 伸一

### 1. はじめに

生物を構成する五大生体高分子は、DNA（デオキシリボ核酸）、RNA（リボ核酸）、タンパク質、糖質、脂質である（図表1）。

DNAは遺伝情報を貯蔵する物質であり、その遺伝情報をもとにRNAを経てタンパク質がつけられる。タンパク質とともに生命を維持するための重要な役割を果たす糖質や脂質は、タンパク質が酵素として働くことで二次的に生じるものである。つまり、生命の本質を理解するためには、DNAからタンパク質への遺伝情報の流れを解明することが特に重要なのである。

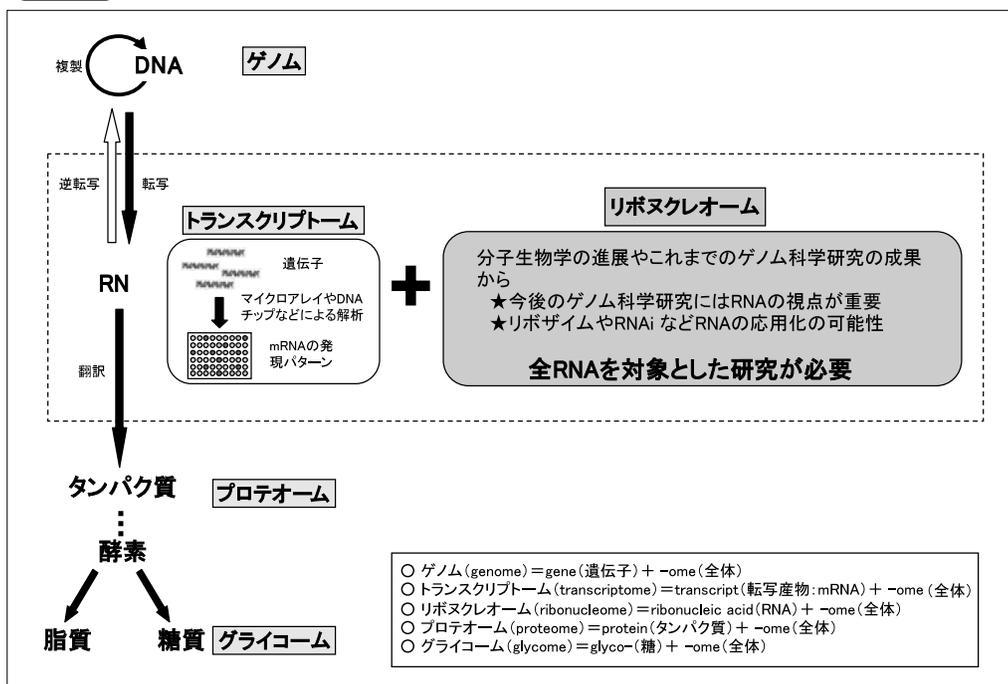
DNA上の遺伝情報は、メッセ

ンジャーRNA（mRNA）に読みとられ（転写）、それを鋳型にしてタンパク質が生合成される（翻訳）ことで生物の形質等に反映される。DNA上の全遺伝情報をゲノム（genome）と言い、ゲノムからタンパク質への遺伝情報の流れにしたがった一連の研究は、ゲノム科学研究などと呼ばれる。

ヒトの全DNA配列の解読を行うヒトゲノムプロジェクトの成果が2001年2月に公表されたことを受けて、次のターゲットとして現在最も注目されているのがタンパク質である。細胞内（外）の全タンパク質はプロテオーム（proteome）

と呼ばれ、全タンパク質の発現を網羅的に調べるのがプロテオーム解析である。プロテオーム解析にはいろいろな手法が用いられるが、一つにはタンパク質の鋳型であるmRNAの発現を網羅的に定量解析するトランスクリプトーム解析が行われている。タンパク質は生命現象の直接的な担い手であり、生体内の化学反応を進める酵素としての役割や生体を保持する組織の主要成分として働くだけでなく、産業応用にも直結する機能的な分子であることから、プロテオーム解析は世界的に熾烈な研究開発競争となっている。

図表1 遺伝情報伝達経路とRNA研究の位置づけ



(東京大学大学院新領域創成科学研究科渡辺公綱教授提供資料より科学技術動向研究センターにて作成)

このような遺伝情報の流れとは別に、細胞間の認識や相互作用に関わる働きをもつ糖質（糖鎖）についても注目が高まってきており、糖鎖を網羅的に解析しようというグライコーム（glycome）解析が最近注目を浴びてきている。

このような中、RNAはトランスクリプトーム解析として単にmRNA発現の量的変化が解析されてきたにすぎない。しかし近年の分子生物学の進展やこれまでのゲノム科学研究の成果から、RNAの機能の重要性が注目されてきている。例えば、トランスクリプトーム解析で得られたmRNAの発現パターンと実際のタンパク質の発

現パターンとは必ずしも一致しないことがこれまでに示されている。これは、遺伝情報伝達において、RNA自身の機能やRNAの転写後修飾などが重要な役割を担っていることを示している。また、mRNAなど翻訳系のRNA以外にも多数の機能的なRNAの存在が明らかとなってきたことや、酵素のような機能をもつリボザイム、二本鎖RNAを介した遺伝子発現抑制機構として最近注目を浴びているRNAiなどの進展により、RNAもタンパク質のような産業応用が期待されるようになってきている。

遺伝情報伝達の過程における

RNAの働きは非常に重要であり、今後のゲノム科学研究を進める上で、もっとRNAの視点を盛り込む必要がある。RNAが機能的な分子であり応用の可能性が強まってきていることも考え併せると、RNA自身を対象とした研究の必要性が今後さらに高まるだろう。

本稿では、RNA研究の概要を紹介するとともに、細胞内の全RNAを対象としたリボヌクレオーム研究の推進方策を検討する。なお、リボヌクレオーム（ribonucleome）とは、“ribonucleic acid (RNA)”と“-ome（全体）”の合成語であり、細胞内の全RNAを意味する。

## 2. DNAとRNAの違い

一般に、RNAはDNAを鋳型として塩基配列を写しとった分子であり、DNAと同様に、[塩基-糖-リン酸]が鎖状に結合したものである。DNAとRNAの化学構造を比較すると、塩基成分が、DNAではアデニン（A）、グアニン（G）、シトシン（C）、チミン（T）であるのに対し、RNAではチミンがウラシル（U）であることや、構成する糖がDNAではデオキシリボース、RNAではリボースであるという違いがある（図表2）。

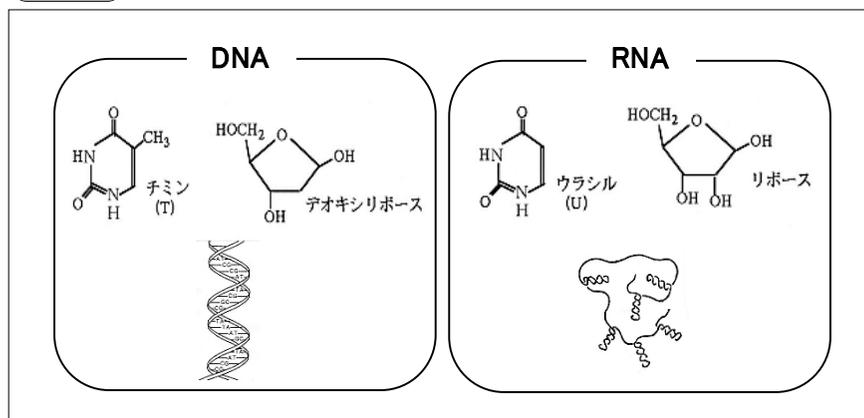
これらの違いにより、DNAとRNAの立体構造は大きく異なる。まず、DNAは二本の鎖が塩基間の水素結合により二重らせん構造を形成しているのに対し、RNAは本来一本鎖として合成されるが、自身で部分的に折り返して二本鎖構造を形成したりするため、一本鎖と二本鎖が入り交じった多様な構造をしている。また、RNAを構成するリボースはデオキシリボースと比べて水酸基（OH基）が一つ多いため、RNAは非常に化学反応性に富んでい

る。つまりRNAは分解されやすい不安定な分子であることから、DNAに比べて長鎖RNAを人工的に合成してつくることが難しく、研究材料としてのコストが高くなってしまふ。

またもう一つ特徴的なことは、RNAにはさまざまな修飾塩基が付加されることである。よく知られているのは、真核生物のmRNAの5'末端にキャップ構造と呼ばれる修飾が付加される例で、これはmRNAの安定性、スプライシング、核から細胞質への輸送などで重要な機能をもつ。修飾塩基がRNAの機能と直接に結びつく例は最近数多く報告されており、修飾塩基も含めたRNAの研究手法の確立が必要である。

これらの主な特徴から、①修飾塩基を含むRNAの簡便な化学合成法の開発、②微量RNAの高効率単離法の開発、③質量分析法の高感度化、などがRNA研究を進めるにあたって必要と考えられる。RNAの研究手法はDNAやタンパク質に比べて著しく立ち後れている現状にあり、今後の技術開発が求められる。

図表2 DNAとRNAの構造上の違い



（東京大学大学院新領域創成科学研究科渡辺公綱教授提供資料）

### 3. RNA研究の歴史

これまでのRNA研究の経緯を図表3に示す。

RNAは1940年頃に同定されてから1970年頃までは、細胞内でDNAの遺伝情報をタンパク質に伝達する仲介役として、翻訳系のRNAの研究が進んだ。DNAの遺伝情報がコピーされたメッセンジャーRNA (mRNA)、アミノ酸を運ぶトランスファーRNA (tRNA)、リボソーム (タンパク質が合成される場) を構成するリボソームRNA (rRNA) などである。

1970年代後半にはイントロン (DNAにおいて遺伝情報を持たず mRNA をつくらない部分) が注目を集め、DNAからmRNAが合成される際、イントロンは切り出され遺伝情報をもつエクソンの部分のみがつながるというスプライシング機構に関する研究が盛んになった。

1970年以降、翻訳系以外の機能をもつRNAの存在が研究されるようになり、1980年代初頭、リボザイム (酵素のような機能をもつRNA) が発見されたことにより、RNA研究は大きく発展した。リボザイムの発見は、RNAのもつ動的機能 (触媒作用など積極的な反応) を広く認識させたことに加え

て、生体内反応はタンパク質である酵素が全て触媒しているというそれまでの常識を新たにした。またこの時期、現在DNA、RNA、タンパク質によって行なわれている遺伝的な生命活動は、もともとはRNAのみによってなされていたとするRNAワールド仮説 (Gilbert, 1986年) が提唱され、注目されるようになった。

1980年代以降、RNAやRNA結合タンパク質が減数分裂、発生・分化、神経系、病態などの高次生命現象にも深く関わっていることが明らかになってきた。また1980年代中頃、X線結晶解析やNMR (核磁気共鳴) 解析により生体高分子の立体構造を基盤としてその機能解明をめざす構造生物学がRNAにも導入された。この領域は近年急速に進展し、1998年には世界の数グループからタンパク質合成を行うリボソーム自体のX線結晶解析の成果が出はじめるなど、次々と研究成果が報告されてきている。

さらに、1990年、ランダムな配列をもったRNAから目的とする機能をもつRNAだけを選別・取得する試験管内人工分子進化法 (SELEX法) が開発されたことに

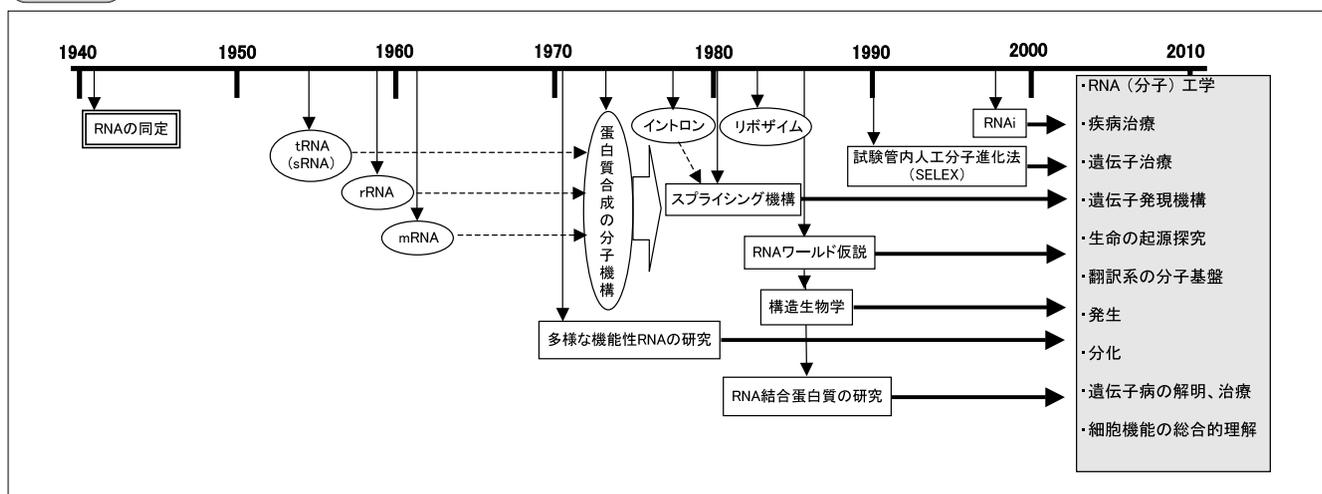
より、RNA分子工学という領域が生まれた。RNA分子工学は、特定の酵素やアミノ酸などの分子と結合するRNA (アプタマー) や人工リボザイム等を用いた創薬や疾病治療法の開発など、産業応用が期待されている。

また1998年には、外部から二本鎖RNAを細胞へ導入すると、その相同配列をもつmRNAが特異的に分解され遺伝子発現が抑制されるというRNAi (RNA interference) という現象が線虫で最初に見つかり、ポストゲノム時代の遺伝子機能解析法として一躍注目を集めた。2001年には、特定の短い二本鎖RNA (siRNA: small interfering RNA) を用いると、ヒトなどの哺乳動物でもこの方法が適用できることが判明した。これは、ヒト遺伝子の機能解析法 (knock down法) として非常に有用であり、すでに大規模な応用研究も始まっている。

このように、現在RNA研究の対象は非常に広範囲にわたってきている。

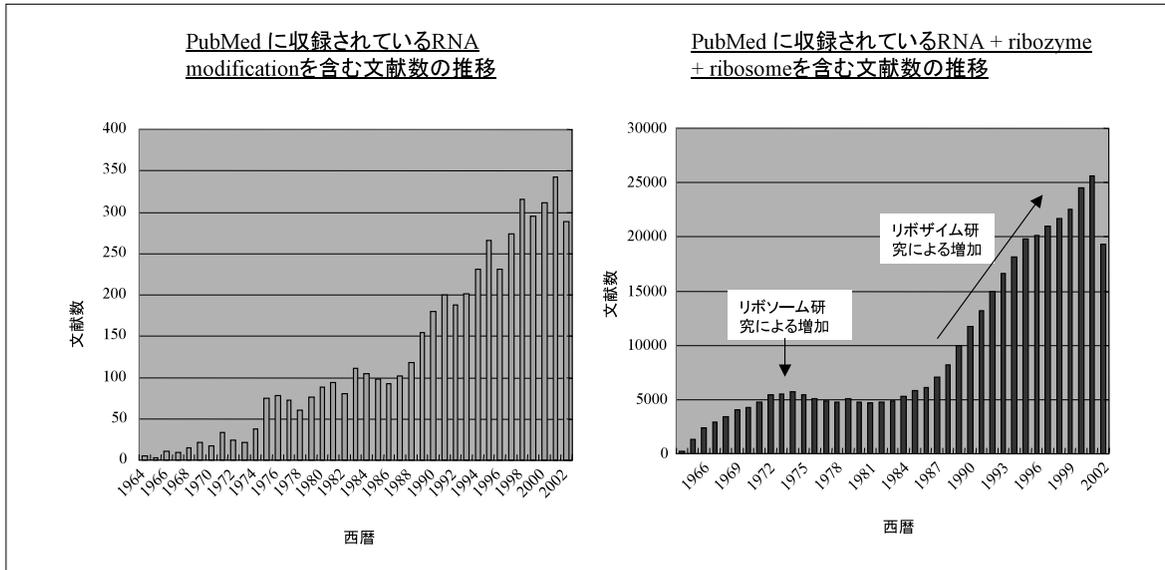
PubMed (米国国立医学図書館 (NLM) が作製する世界的な生物医学文献データベースMEDLINEのインターネット版) を用いて、

図表3 RNA研究の歴史



(東京大学大学院新領域創成科学研究科渡辺公綱教授提供資料より科学技術動向研究センターにて作成)

図表4 RNA研究に関連する論文数の推移



(東京大学大学院新領域創成科学研究科渡辺公綱教授提供資料)

RNA研究の動向を発表文献数の経年変化で見たものを図表4に示す。検索の指標として、「RNA modification (修飾)」および

「RNAあるいはリボザイムあるいはリボソーム」を用いて調べたところ、どちらも1980年代後半から文献数が急激に増加することが

分かった。この結果からも、RNA研究がこの10年間で非常に盛んになってきていることがうかがえる。

#### 4. 国内外のRNA研究の動向

このようなRNA研究の進展に伴って、1996年の米国を中心とする国際RNA学会の発足、1999年の日本RNA学会の発足など、RNAを中心に据えた新たな動きも見られるようになってきた。これらの学会会員の平均年齢はおおよそ30代半ばであると言われており、若手研究者の多い分野

としても特徴的である。我が国では、1989年以降、科学研究費補助金(科研費)の重点領域研究(特定領域研究)によってRNAの基礎的な研究が継続的にサポートされてきたこともあり、基礎的なものを中心に数々の優れた成果を出してきている。海外のRNA研究は、専ら米国

を中心に応用的な研究が盛んである。米国では、特にリボザイムやRNAiを中心にベンチャー企業が盛んに設立されている。中でもRNAiの応用的研究の進歩は著しく、2001年にヒトにも適用できるという報告が出て以降、これまでに関係するベンチャー企業が30あまりできたとされている。

#### 5. 今後のRNA研究の方策 (リボヌクレオームプロジェクト)

RNA研究はまさに発展途上の段階にあり、まだ未知の部分の多い領域である。したがって、今後戦略的にRNA研究を推進していくことで、我が国独自の研究を展開させていくことができると考えられる。

我が国のRNA研究者は、真核生物のmRNAにある修飾(キャップ構造)の発見やリボザイム研究の発端となるRNase P (tRNA分子を創出する酵素)の発見など、世界的にも評価の高い研究を行っ

てきており、質的にも高いポテンシャルを持っている。東京大学大学院新領域創成科学研究科の渡辺公綱教授は以下のように述べている。「世界的にRNA関連の論文数が急増している中(図表4)、我が国発の論文数はこれに比例して増加しているわけではなく、また研究者の急増も見られない。つまり、我が国のポテンシャルは、限られたいくつかのグループによる質的な貢献によるものと考えられる。この背景の一つ

には、ゲノム科学研究が全体としてビックサイエンス化してきている中で、若手研究者の多くがゲノムやプロテオームなどに引き寄せられている傾向にあり、一方、RNA研究は従来どおり大学や国公立研究機関、企業などの各研究室がそれぞれの得意分野や利益の見込める分野のテーマを分散的に行なっているという状況がある。」しかし、これまで述べてきたようなRNA研究の発展性や総合的なゲノム科学研究を進めていく上

でのRNA研究の必要性からも、我が国のRNA研究を今後さらに活性化させる必要がある。

RNA研究の活性化のためには、まず研究者の裾野を拡大することが重要であると考えられる。それには、科研費等の定常的な支援に加えて、プロジェクト研究などある程度大きな金額を拠出する研究支援体制が必要であろう。

ゲノムやプロテオームなどを対象とした網羅的・総合的研究は、ゲノムプロジェクトから始まった、我が国のライフサイエンス分野におけるトップダウン型の新しい研究体制である。このようなプロジェクト研究は、緊急必須の研究テーマを設定し、十分な研究費を使って若手研究者を含めた多様な研究者の活力を集結させるには大変有用な手法である。プロジェクト研究の遂行には、部分的な共同研究だけでは限界があり、求心力のある拠点（センターなど）が必要である。そこに集まった研究者が中心となって先導的な研究をやることで、国全体の研究レベルを上げることにつながると考えられるからである。

そこで、今後我が国において、細胞内の全RNAを対象とするリボヌクレオームプロジェクトを立

図表5 リボヌクレオームプロジェクトの概要

<p><b>領域① RNA合成、構造解析</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆修飾塩基を含むRNA合成法の開発</li> <li>◆微量RNAの高感度構造解析法の開発</li> <li>◆リボソームなどRNA-タンパク質複合体の立体構造解析とそれに基づく抗生物質（翻訳阻害機能を持つ）の開発</li> </ul> <p><b>領域② RNA機能解析</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆細胞内全RNAの網羅的機能解析とゲノムマッピング</li> <li>◆バイオインフォマティクスを利用したRNAエディティングデータベース等の構築</li> <li>◆人工リボザイムやアプタマーを活用したRNA生命起源説の科学的実証</li> </ul> <p><b>領域③ 遺伝子機能解析と病態リボヌクレオーム</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆RNAiによるノックダウンマウスを利用した遺伝子機能解析</li> <li>◆遺伝性疾患とRNA修飾変動の相関解析</li> <li>◆RNAi やリボザイムを利用した遺伝子治療</li> </ul>
---

（東京大学大学院新領域創成科学研究科渡辺公綱教授提供資料より科学技術動向研究センターにて作成）

ち上げることが有効である。世界的にみても、RNAに特化したリボヌクレオームプロジェクトを行っているところはまだほとんどなく、先駆的な取組となりうるだろう。

プロジェクト課題としては、図表5に示したような3領域が想定される。

一つには、研究を遂行するにあたっての基盤技術となる簡易なRNA合成法の開発や立体構造解析の領域があげられる。

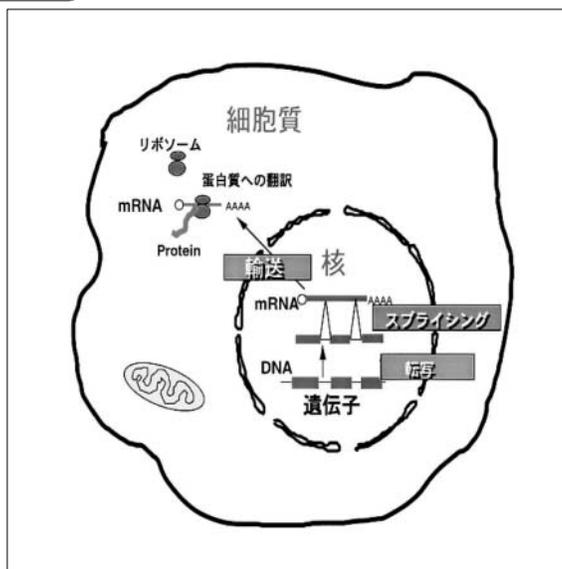
二つめには、RNA機能解析の

領域があげられる。ここでは、遺伝情報伝達過程におけるRNAの切断・加工・修飾や分解、細胞内での輸送や局在化、翻訳の読み枠の変更といったステップ（図表6）におけるRNAの機能を網羅的に解析することや、生命の起源がRNAにあったとするRNAワールド仮説（RNA生命起源説）を、人工リボザイムやアプタマー（特定の酵素やアミノ酸などの分子と結合するRNA）を利用して科学的に実証しようとする研究などが課題として考えられる。

三つめには、RNAを応用した遺伝子機能解析や病態に関するRNAを対象とする領域があげられる。米国でのベンチャー企業の興隆にも見られるように、RNAの産業応用への期待は非常に高まっており、例えば、RNAiによるノックダウンマウスを利用したヒト遺伝子の機能解析、リボザイムを用いたがんなどの遺伝子治療法の開発などが課題としてあげられる。

特にRNA研究においては、これまで研究開発の拠点がなかったことや研究者の裾野を拡大する必要性からは、求心力のあるセンターの整備が有効と考えられる。こ

図表6 細胞内におけるRNAを介した遺伝情報伝達



（東京大学大学院新領域創成科学研究科渡辺公綱教授提供資料）

