

東大の程准教授ら、miRNAによる遺伝子発現抑制を高精度で推定できるモデルを構築

JSTのSTART採択でジャフコと1塩基変異RNA干渉技術で起業へ

(2019.11.07 08:00) 1pt

河田孝雄

東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻の程久美子准教授らは、メッセンジャーRNA (mRNA) の蛋白質への翻訳を、マイクロRNA (miRNA) が抑制する効率を高精度で推定できるモデルを構築した。RNA Biology誌 (インパクトファクター5.477) にて2019年11月1日 (英国時間) に発表した。RNAを構成する4種類の塩基の1つであるアデノシン (A) が脱アミノ化されてイノシン (I) へと変化する (A-to-I) RNA編集が、miRNAの遺伝子発現抑制に与える影響も実験結果と照合し、構築したモデルが適切であることを実証した。



画像のクリックで拡大表示

miRNAは21-25塩基 (nt) 長の1本鎖RNA分子。遺伝子の塩基配列情報に基づいて蛋白質が合成されるセントラルドグマのうち、翻訳と呼ばれる過程を抑制することが、真核生物において知られている。翻訳とは、遺伝子から転写されたmRNAの塩基配列情報に基づいて、指定のアミノ酸が順番に連結して蛋白質が合成される過程だ。

ヒトには2000種類以上のmiRNAが見出されており、個々のmiRNAは相補的な塩基配列を持つ多くのmRNAの翻訳を一斉に抑制することが分かっている。しかし、この抑制の強さが制御される仕組みはあまり分かっていない。

程准教授らは先に、miRNAによる翻訳抑制の強さには、塩基対合の熱力学的安定性が大きな影響を及ぼす可能性を見いだしていた。塩基対合エネルギーを計算する手法のうち、最も実測値に近い値を算出できるとされている“最近接塩基対法”を用いて解析を行っている。今回は、この数年の間に明確にされてきた、さまざまな2次構造を形成するmiRNAの塩基対合における熱力学的パラメータを導入し、機械学習を採用してmiRNAの翻訳抑制の効率を推定する手法を構築した。

それぞれのmiRNAの抑制効率を実測した結果を用いて機械学習により1000回のサンプリングを繰り返し行い、熱力学的安定性が翻訳抑制と創刊するmiRNAの領域を全て特定し、信頼性が高い線形回帰モデルを構築した。

さらに、共同研究者の東京大学大学院新領域創成科学研究科の浅井潔教授らと名古屋大学大学院物質理学専攻化学系の阿部洋教授らが、イノシン (I) の熱力学的パラメータを確立したのを活用

し、A-to-IのRNA編集が行われたmiRNAについて遺伝子抑制効率の測定実験を行い、Iのパラメーターが正確であるとともに、RNA編集によりmiRNAの遺伝子抑制効率が増加することを実証した。

今回構築した翻訳抑制効率推定モデルは、miRNAによる翻訳抑制作用の分子機構の解明にも役立つ。miRNAは、最初は1本のRNAとしてゲノムDNAから転写され、次いで中央部で折りたたまれ両端が切断されて2本鎖のmiRNAになる。2本鎖miRNAはその後、1本鎖miRNAになって、相補的な塩基配列を持つmRNAの蛋白質への翻訳を抑制する。今回構築したモデルにより、安定な中央構造を持つ2本鎖miRNAは、RNA-蛋白質複合体であるmiRISCに容易に取り込まれるため、強い翻訳抑制効果を示すと考えられる。

さらに、2本鎖miRNAの2本のRNA鎖のうち不安定な5'末端と安定な3'末端を持つRNA鎖は5'末端から1本鎖になりやすいため、強い翻訳抑制効果を示すと考察できる。少なくともmiRISCに取り込まれる過程やmiRNAが1本鎖になる過程、miRNAのシード領域（5'末端から数えて2塩基目から8塩基目までの7塩基分の領域）が標的mRNAを認識する過程の全てが、塩基対合の熱力学的性質によって制御されていることを支持した結果が得られたとしている。

高精度なmiRNAの翻訳抑制効率推定モデルは、miRNAの作用メカニズムの解明に役立つとともに、疾患におけるmiRNAの役割の解明、さらには核酸医薬品の開発にも寄与しそうだ。

程准教授は、RNAによる遺伝子発現抑制（サイレンシング）に詳しい研究者。2019年には「RNAサイレンシングの分子機構解明とsiRNA分子設計」の業績で日本核酸医薬学会の第3回学術賞を受賞し、2019年7月に大阪で開催された日本核酸医薬学会第5回年会で受賞講演を行った。

起業も目指す。程准教授が研究代表者を務めるプロジェクト「1塩基変異遺伝子を正常遺伝子と区別して抑制するRNA干渉技術の開発」は、科学技術振興機構（JST）の研究成果展開事業の大学発新産業創出プログラム（START）の2019年度審査分の新規プロジェクトに選ばれた。2019年10月25日にJSTが発表した。事業プロモーターユニットの代表実施機関はジャフコ。STARTは、2年半後までにベンチャー企業を設立するのを目標とする仕組みだ。

【セミナー告知】 11/21開催「多様化する核酸医薬のモダリティ」

アンチセンス、siRNA、RNA編集、ゲノム編集と多様化する核酸医薬について専門家が登壇！

開催：2019年11月21日(木) 13:00～17:30（開場12:30）予定

会場：AP 日本橋（東京・日本橋）

詳しくはこちらをご覧ください → <https://nkbp.jp/2AQpuZA>