泊研究者の下記の論文が Molecular Cell 誌にオンライン掲載されました。

Molecular Cell, 05 March 2009 doi:10.1016/j.molcel.2009.02.010

Drosophila Argonaute1 and Argonaute2 Employ Distinct Mechanisms for Translational Repression

Shintaro Iwasaki, Tomoko Kawamata and Yukihide Tomari

解説： 小さな RNA による遺伝子発現調節の生物機能発現のしくみを解明

研究の背景

生命の部品であるタンパク質は、DNA が持つ遺伝情報をもとにしてつくられます。この際、DNA の持つ情報は一時的に RNA にコピーされ、タンパク質の設計図として働きます。しかし、ここ十数年の間に、タンパク質の設計図としては働かないような、21-24 塩基程度の「小さな RNA (small RNA)」が、植物と動物の遺伝子発現を調節するのに大きな役割を演じていることが明らかになってきました。小さな RNA に属する microRNA (miRNA)は、多くの真核生物のゲノムに組み込まれており、異なる種間でも保存されています。miRNA には自分自身の塩基配列と対合できる標的部位をもつ様々な遺伝子の翻訳(RNA を設計図としてタンパク質が作られること)を抑制する働きがあり、これによって、生物の発生のタイミングや形態形成、細胞増殖や癌化など、非常に重要な生物学的機能を緻密に制御していることが知られています。これまでに、動物、植物、ウィルス等において 9,000 個ちかくの miRNA が報告されていますが、ヒトだけでも 2,000 個程度は存在し、遺伝子全体の 1/3 以上の働きを調節していると予測されています。
しかし、「miRNA が実際にどのような仕組みで働くのか」ということに対する研究は、驚くほど進んでいないと言えます。特に、miRNA が標的遺伝子の翻訳を抑制するしくみに関しては、数多くの報告がなされてきましたが、1. cap 構造認識段階での阻害　2. cap 構造認識後の後期翻訳開始段階での阻害　3. 翻訳伸長段階での阻害　4. poly(A)の短縮と mRNA の不安定化　5. P-body (mRNA の分解と貯蔵を司る細胞質顆粒)への移行 等、様々な仮説が提唱されており、混乱を極めて来ました。

論文の内容

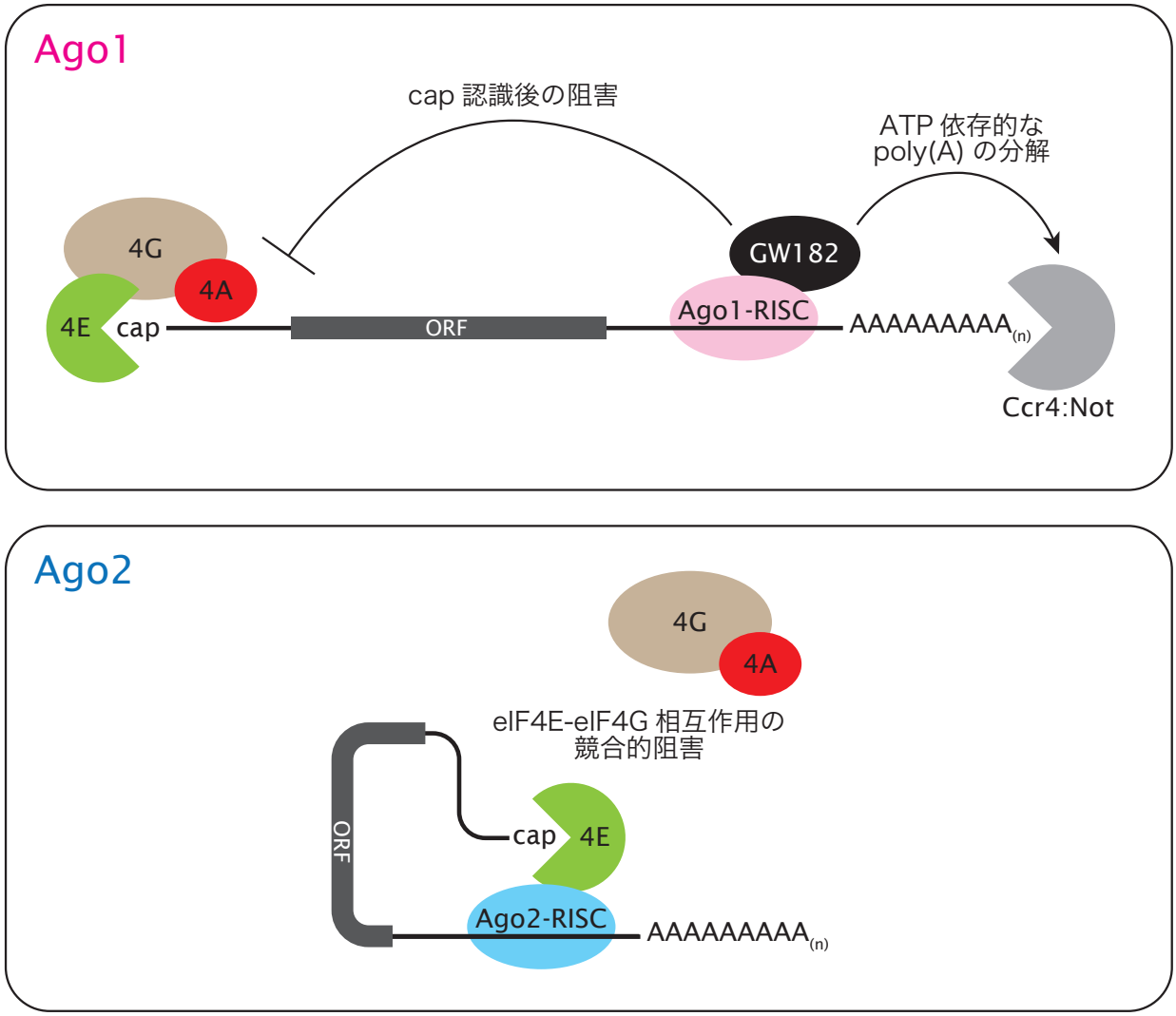
miRNA は単独で働くわけではなく、タンパク質との複合体として初めて機能を発揮します。この RNA-タンパク質複合体のことを RNA-induced silencing complex (RISC)と呼びます。この複合体において、中心的な役割を果たすのが、miRNA と直接結合する Argonaute (Ago)というタンパク質です。ショウジョウバエには二つの Ago タンパク質、Ago1 と Ago2 が存在しますが、私たちのこれまでの研究により、miRNA 等の small RNA は、その二本鎖中間体の構造的特徴によって、Ago1 と Ago2 のどちらに取り込まれるかが決まる、ということが分かっていました。これを「small RNA 振り分け機構」と呼びます。

私たちは、miRNA が取り込まれる Ago タンパク質の種類によって、その翻訳抑制作用の仕組みが異なるのではないか、という仮説を立てました。「small RNA 振り分け機構」を利用すれば、二本鎖中間体の構造をデザインすることで、Ago1-RISC と Ago2-RISC のどちらか一方のみを選択的に形成させることが可能となります。私たちは、「small RNA 振り分け機構」と試験管内翻訳系を組み合わせることで、初めて Ago1-RISC と Ago2-RISC による作用を個別に評価し、それらの翻訳抑制の様式を丹念に調べました。
その結果、1. Ago1-RISC は標的 mRNA の poly(A) 注 3) を分解するが、Ago2-RISC はしない　2. Ago1-RISC は(poly(A)分解と独立して)cap 認識後の段階を阻害するが、Ago2-RISC は cap を認識する eIF4E 注 4) と eIF4G 注 5) との相互作用を特異的に阻害する 3. Ago1-RISC の働きには P-body 注 6) 構成要素である GW182 注 7) が必要であるが、Ago2-RISC には必要ではない という様に、Ago1-RISC と Ago2-RISC の働きには大きな違いがあるということが明らかになりました(図)。よって、これまで説明のつかなかった結果の少なくとも一部は、別々の Ago タンパク質の活性を混同して評価していたためであると考えられます。

今後の展開

近年、がんをはじめとする様々な疾患と miRNA との関連性が強く指摘されています。これまで疾患の原因の主役であると考えられてきたタンパク質ではなく、それらタンパク質の発現を緻密にコントロールする miRNA こそが、疾患の「真の支配者」であるという新概念も生まれています。実際、miRNA の働きを適切に制御することによって、臨床応用を目指す動きが近年急速に高まっています。今回の研究で、謎の多かった miRNA の翻訳抑制メカニズムの一端が明らかになったことで、miRNA が関与する疾患の機構解明や、その治療に向けた研究がさらに進むことが期待されます。

図表



用語

注１）mRNA：タンパク質が作られる際に設計図として働く RNA のこと

注 2）cap：mRNA の末端に存在する特徴的な構造で、翻訳開始因子 eIF4E によって認識され、翻訳の開始に必要である。

注 3）poly(A)：mRNA の cap と反対側の末端に存在する A（アデノシン）が数多くつながった構造。mRNA の安定化や翻訳効率を向上させる働きを持つ。

注 4）eIF4E：cap 構造を認識する翻訳開始因子

注 5）eIF4G：eIF4E と結合する翻訳開始因子。翻訳を行う装置であるリボソームが mRNA 上に連れてこられるのに必要である。

注 6）P-body：mRNA の分解と貯蔵を司る細胞質顆粒

注 7）GW182：P-body の構成因子として知られるタンパク質