



特殊な塩基配列に特化した スプライシング機構を発見 —mRNAの新しい編集技術の開発に期待—



中部大学 応用生物学部応用生物化学科 教授 鈴木孝征

遺伝子を分断するイントロンとスプライシング

生物の遺伝情報がDNAの塩基配列として親から子へと伝わっていることが明らかとなったのは20世紀の生物学の最大の発見です。DNAという物質はアデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)、チミン(T)という4種類の塩基からなっていて、この4種の塩基が直列に延々と並んでいます(ヒトではその数およそ30億個)。細胞の中ではこのDNAの塩基配列の一部をRNAの塩基配列へと写し、そのRNAの配列をもとにタンパク質が作られています(図1)。DNAは数万種類ものタンパク質の設計図であり、生物の設計図です。

DNAからRNAへと塩基配列が写しとられる過程を転写と呼んでいます。転写ではDNAの塩基配列がそのままRNAの塩基配列となりますが、そこにはタンパク質の設計図には不要なイントロンという部分があります(図1)。例えば「吾輩はイントロン猫である」という文字列の並びがDNAにあったとすると、そのまま写しとられたRNAからイントロンを取り除いて初めて「吾輩は猫である」という意味のある文(タンパク質の設計図)となります。イントロンは合成するRNAをむやみに増やしているだけの無駄な領域に見えますが、多くの真核生物が20億年以上もの長き進化の過程で持ち続けたことを考えると何か重要な機能があると考えられています。

イントロンはその前後の残る部分(エキ

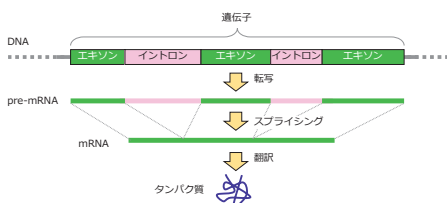


図1 DNAがもつ情報(塩基配列)に基づいてタンパク質が合成される流れ

ソン)と同じように4種の塩基から構成されるRNAであり、化学的にはイントロンとエキソンは区別されません。人がRNAの配列を調べても正確にイントロンの部分を同定することはできませんが、細胞の中では決まった位置で取り除かれているので、イントロンとエキソンの境には何かの目印があると考えられています。最もよく知られているイントロンの目印が末端のGT-AGです。98%以上のイントロンの左端(5'側)の塩基はGTで、右端(3'側)はAGとなっています(図2)。塩基はたった4種類しかないので、2塩基の組み合わせは16通りしかなく、GT-AGのルールは頻繁にRNA中に現れますが、そのほとんどはイントロンの端ではありません。GT-AGであればどこでもスプライシングされるのではないことから、その他にもイントロンの位置を決めているしくみはあると思われますが、GT-AGほど明確なものはありません。

イントロンを取り除くのはスプライソソームと呼ばれるRNA-タンパク質複合体です。スプライソソームにはU2型とU12型の2つがあることが知られています。U2型はおよそ99%以上のイントロンを除去している主要なスプライソソームで、その末端の配列はほぼ全てがGT-AGです。一方のU12型スプライソソームが除去するイントロンはおよそ3分の2がGT-AG型で、残りはAT-AC型です。これまでU12型のGT-AG型とAT-AC型は同じスプライソソームがスプライシングしていると考えられてきましたが、今回、私たちはAT-AC型に特有のタンパク

図2 イントロンの分類と存在割合

質因子DROL1を発見しました(図2)。

DROL1が担うAT-AC型イントロンのスプライシング

私たちは元々シロイヌナズナの種子中に油脂が蓄積する遺伝的なしくみの研究をしていました。シロイヌナズナはアブラナ科の植物で、キャノーラ油に代表される菜種油の生産につなげたいと考えていました。その研究の中で、油脂蓄積に関わる遺伝子の発現が異常になる変異株を見つけ、その原因遺伝子DROL1を同定しました。drol1変異株(DROL1遺伝子が壊れた株)で何が起きているのかを調べるために、RNAを抽出し、次世代シーケンサーを用いて解析をしたところ、変異株の中ではAT-AC型イントロンだけがスプライシングされなくなっていることを見出しました。U2型イントロンはおろか、U12型のGT-AG型は全く影響を受けておらず、これまでの報告にはない新しい現象でした(図3)。

これまでに報告されているスプライソソームの構造から類推すると、DROL1タンパク質はイントロンの5'端(AT)にかなり近づいているようです。もしDROL1がイントロンの端を決めているとすれば、これを操作することでスプライシングの位置を変えることができるかもしれません、それは遺伝子の働きを変える新しい方法につながるのではないかと考えています。

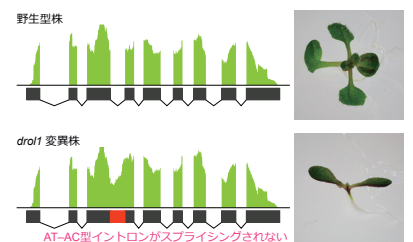


図3 (左) drol1変異株ではAT-AC型イントロンのスプライシングだけが異常になっている。(右) シロイヌナズナの野生型株(上)とdrol1変異株(下)の写真。