

## まーだだよ“RNAi 医薬”

飯田 哲史

2011年のノーベル医学生理学賞の発表を覚えている読者も多いことだろう。事前の受賞予想の報道では、体細胞からさまざまな細胞に分化することができる万能細胞“人工多能性幹細胞：iPS細胞”を樹立した京都大学の山中伸弥教授の受賞が期待されたが、結果は免疫に関連した研究の受賞であった。もし“iPS細胞樹立”が受賞していれば、最初の発表からわずか5年という非常に早い受賞となっていた。その“iPS細胞樹立”の年、2006年のノーベル医学生理学賞も発見から早い受賞となった研究であった。最初の発表からわずか8年で米スタンフォード大 Andrew Fire 教授、米マサチューセッツ大 Craig C. Mello 教授らが受賞した研究“RNA干渉(RNAi)の発見”である。本稿では、ノーベル賞受賞当時から、新薬としての実用化間近といわれてきたRNAiについて紹介したい。

RNAiは、RNA interferenceの略で、発表当時話題となったApple社の“iMac”のように“i”をいち早く付けたネーミングに新しい可能性を感じたものである。RNAiは最初に線虫で発見された遺伝子発現を抑制する仕組みである。その後、さまざまな生物種で同様の機構が見いだされ、一部の酵母のような単細胞生物からヒトなどの多細胞の高等生物まで高度に保存された仕組みである。RNAiでは、細胞内の二本鎖のRNAがDicerという二本鎖RNA切断酵素によって二十数塩基の短い二本鎖RNA (siRNA) に分解される。二本鎖siRNAは、Argonauteというタンパク質に取り込まれたのち、一本鎖にされArgonauteとともに対となる配列をもつ長い標的RNAに結合し、標的RNAを分解に導く(図1)。標的RNAがタンパク質をコードするメッセンジャーRNA (mRNA) であれば、mRNAの量が減りタンパク質合成が抑制される。また近年の非常に激しい研究競争から明

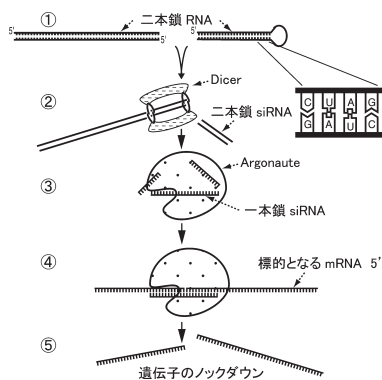


図1. RNAi機構。①細胞内の二本鎖RNA。②Dicerにより二本鎖siRNAが切出される。③siRNAがArgonauteに取り込まれ一本鎖化される。④ArgonauteがsiRNAと対になる標的RNAと結合し切断する。⑤標的RNAが分解され遺伝子発現が抑制される。

らかとなってきたRNAiに類似した機構として、(I) 内在性の短いRNA (マイクロRNA, miRNA) がmRNAを認識してタンパク質への翻訳を阻害する機構、(II) 動く遺伝子であるトランスポゾンの発現を生殖細胞で抑える別種の短いRNA (パイRNA, piRNA) の機構、(III) 遺伝子の転写自体を抑制する機構などがある<sup>1)</sup>。

短いRNAによる遺伝子発現制御機構が多様で複雑であるのに対し、ツールとしてのRNAiの利用は極めて単純である。RNAiは、ノックダウンしたい遺伝子の配列の一部をもつ二本鎖siRNAやヘアピンRNAを細胞に導入するだけで遺伝子の発現を抑制することができる。現在、ヒト細胞を含めたさまざまな生物の研究でもっとも盛んに用いられている技術の一つと言っていい。こんなに基礎研究での応用が簡単であるなら、原因遺伝子をはっきりしている疾病の治療薬への応用やその実用化が非常に簡単なのではと筆者のような基礎研究者は想像する。しかし、2010年頃からノバルティス、ロッシュ、メルクといった巨大製薬企業が次々とRNAi創薬から実質撤退したというニュースを耳にするようになった<sup>2)</sup>。さらにRNAi医薬でもっとも進んでいた加齢黄斑変性(老化により目の網膜が変性し失明に至る病気)の新薬の臨床試験が中止になった。RNA医薬を標的となる臓器へ運ぶドラッグデリバリーシステムや標的遺伝子の設定などの問題が実用化の障害になっているようである。一方、ベンチャー系の企業や日本の製薬企業などはさまざまな工夫をして引き続きRNAi医薬の開発を続けており、いくつかの候補は臨床試験に入っているの、これらの実用化を待とう。

6年前のノーベル賞受賞時に実用間近といわれたRNAi医薬はいまだ実現していないが、RNAiの研究に端を発した“短いRNA”の研究はこの間に爆発的に進み、“短いRNA”を介した細胞機能制御の仕組みが明らかになってきた。miRNAなどの“短いRNA”の一部が、がんなどの疾病と深く関係していることが明らかになっており、miRNA自体が創薬のターゲットになり得る可能性が出てきている<sup>3)</sup>。医療への応用が期待される“iPS細胞”を、miRNAを用いて作製する方法も報告されている<sup>4)</sup>。RNAiの発見により、それまで見向きもされなかったタンパク質をコードしないRNAの研究が熱くなり、RNA自体が研究の中心となることも多くなってきた。RNAiが生み出した大きな“RNA研究”のうねりの中から、さらに大きな発見や新たな医薬開発につながる研究が生まれることを期待したい。

- 1) 塩見ら：拡大・進展を続けるRNA研究の最先端，実験医学増刊，**28**，No.10，羊土社（2010）。
- 2) Ledford, T.: *Nature*, **468**, 487 (2010).
- 3) Lu, J. *et al.*: *Nature*, **435**, 834 (2005).
- 4) Miyoshi, N. *et al.*: *Cell Stem Cell*, **8**, 633 (2011).