

スプライソソームの意外な利用法

米田 宏

真核生物では、遺伝子がイントロン配列により分断されており、翻訳可能なmRNAの産生には転写直後のRNAからイントロンを除く必要がある。この過程はスプライシングと呼ばれる二段階の反応で進行し、その反応は巨大な複合体スプライソソームによって担われている。反応の一段目ではイントロンの5'末端がイントロン内の分枝部位と呼ばれる配列に接続され、投げ縄状の中間体を形成する。その際イントロン上流に位置するエクソンは切断された状態となる。続いて二段目で、この切断されたエクソンがイントロンの下流に位置するエクソンと接続されて反応が完了する(図1a)。この反応機構を頭の中で想像するといくつかの問題点に気がつく。一つは、スプライソソームから見て、RNAポリメラーゼが伸ばすRNAが一本の紐にしか見えないことである。RNAがもつれて、スプライソソームが上流と下流を逆にしてエクソンをつなぐことはないのだろうか。もう一つは、反応が二段階であることで、一段目で反応が停止すると、スプライソソームはRNA切断酵素になってしまう。最近、生物はこの二つの問題を逆手にとって利用していることが明らかとなってきた。

まず一つ目の問題であるが、これが起こると、本来は上流のエクソンの5'側に下流のエクソンの3'末端が接続してしまい、環状のRNAが形成される(図1b)。この環状RNAは、エクソヌクレアーゼの攻撃を受ける末端がなく、細胞内で安定である。この問題はスプライシングの機構が明らかとなった90年代前半から認識されて

おり、実際に環状RNAが存在することは知られていたが生理的意義は不明であった。Memczakらのグループは、高速シーケンサーによる転写産物の網羅的解析から、ヒト細胞内に多数の環状RNAを発見した¹⁾。環状RNAの配列を詳しく解析すると、一部の環状RNAでは特定のmiRNAの標的配列が多数含まれていた。miRNAは一本鎖の短いRNAで、これを含むタンパク質複合体がmiRNAを介して標的mRNAに結合し、翻訳停止などの発現調節を行う。環状RNAは自身の配列に特定のmiRNAを結合させることでその細胞内遊離量を減少させ機能を抑えると予想され、実際にその効果が培養細胞を用いた実験系でHansenらのグループからも示された²⁾。ゼブラフィッシュで環状RNAの強制発現とmiRNAの発現抑制が示す表現型が一致することも合わせ、この環状RNAはmiRNAを吸着して機能を抑えるスポンジとして働くことが示された^{1,2)}。つまり、生物は環状RNAをあえて産生し、それを上手く利用しているのである。

また、もう一つの問題としてあげた、一段目での反応停止によるRNA切断にも興味深い発見が続いている。テロメラーゼはゲノムDNA末端に存在するテロメア配列を伸長する酵素で、その伸長反応の鋳型となるテロメアRNAは3'末端が切断されて成熟する。しかし、分裂酵母ではその切断機構は長らく不明であった。Boxらはテロメア配列にイントロンが存在し、その配列で開始されたスプライシングが一段目で停止する結果、上流側のエクソン・イントロン境界で切断されたテロメアRNAが生じることを見いだした³⁾。スプライシングはイントロン末端の配列がコンセンサスに合った配列でしか進行しない。テロメアRNAでは、二段目の反応に必要なイントロンの3'端配列がコンセンサスから外れているため反応が停止し、部位特異的なRNA切断を引き起こしていた(図1c)。最近、同じ原理による別の例も報告されており⁴⁾、この反応が一般的である可能性も示唆されている。

生物は、失敗とも思われるスプライソソームの動作を巧みに利用して、高度な調節を行っている。このような分子機能の副次的利用法を考案するのは容易ではないが、よく知られた機構にもまだ多くの秘められた機能が存在することは生物分子の機能応用を考える上で興味深い。

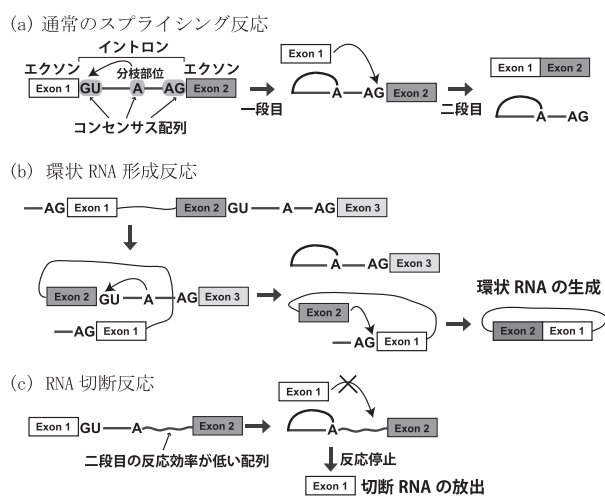


図1 スプライシング反応のバリエーション

- 1) Memczak, S. *et al.*: *Nature*, **495**, 333 (2013).
- 2) Hansen, T. B. *et al.*: *Nature*, **495**, 384 (2013).
- 3) Box, J. A. *et al.*: *Nature*, **456**, 910 (2008).
- 4) Volanakis, A. *et al.*: *Genes Dev.*, **27**, 2025 (2013).