

一年の計は元旦にあり？

松浦 秀幸

「一日の計は朝にあり」、あるいは「一年の計は元旦にあり」といった故事成語があるように、何ごとも最初の計画が肝心とはよく言われることである。これは細胞における遺伝子発現にも当てはまるのかもしれない。

細胞は状況に応じて、発現する遺伝子の種類や量、あるいは発現のタイミングを変化させる。真核細胞における遺伝子発現のプロセスは、DNA情報のRNAへの転写、キャップ構造やポリA付加などのRNAプロセッシング、RNAの核外輸送、RNA情報のタンパク質への翻訳、翻訳後修飾など、複数の段階から構成されている。こうした複数のステップそれぞれにおいて精巧な制御機構が存在することが明らかとなっているが、遺伝子発現プロセスの始まり、つまり転写の開始段階においては遺伝子上流に存在するプロモーター配列が制御の鍵となっている。プロモーターは、基本転写因子との結合を介してRNAポリメラーゼを遺伝子上流に呼び込み、RNAポリメラーゼによるRNA合成を開始させる、転写開始に必須の因子である。

近年プロモーターが、転写開始のみならず、転写開始後のその他の複数の遺伝子発現プロセスにも影響を及ぼしていることがわかってきた。たとえば、ショウジョウバエでは、プロモーターがELAVと呼ばれるRNA結合タンパク質を介して、RNAの3'末端プロセッシング（3'末端の切断と切断箇所へのポリA付加反応）に関与していることが報告された¹⁾。また、核外である細胞質で起こる翻訳反応への影響も報告されている。たとえば近年、酵母においてmRNAの配列そのものではなく、プロモーター配列が細胞質におけるmRNAの局在と翻訳効率という転写後のmRNAの運命決定に関与しているという、非常に興味深い報告もなされている²⁾。背景にある分子メカニズムについては、今後の研究を待たなければならないが、転写と共役してmRNA上に形成されるRNP (ribonucleoprotein) 複合体を介して、プロモーター配列がmRNAの局在や翻訳効率に影響を及ぼしている可能性などが考えられる。このように、プロモーターが転写開始のタイミングや転写量のみならず、mRNAのその後の運命決定にも関与する、つまり「最初の計画が肝心」であることがわかってきたのだ。

近年の技術革新によって、他にも転写開始の捉え方に変更を迫られる新たな発見もなされている。理化学研

究所によって独自に開発されたCAGE (cap analysis of gene expression) 法、あるいはPEAT (paired-end analysis of TSS) 法と言った次世代シーケンサーを利用した手法により、転写開始点を網羅的に調べることが可能となった³⁾。転写開始点とは、DNAがRNAに転写され始めるDNA上の塩基位置であり、mRNAの5'末端に相当する。こうした転写開始点の網羅的解析の結果、動物や植物を含めさまざまな真核生物において、転写開始点がほぼ単一である遺伝子もあれば、転写開始点がばらついている遺伝子も存在することが明らかとなっている。先に、プロモーターが転写開始後のRNAの挙動にも影響しているという報告を紹介したが、こうした制御と転写開始点のパターンやばらつきの間に関係性が存在する可能性が考えられ、そこに目を向けることも、真核生物における遺伝子発現制御機構を理解する上で重要かつ興味深い視点となるであろう。酵母では、転写開始点異なる同一遺伝子座由来のmRNAアイソフォーム間で、翻訳効率が異なる遺伝子の存在も報告されている⁴⁾。

さて話題は変わるが、近年、植物を用いて医療用タンパク質などの有用タンパク質を生産する試みが多数なされている。2012年に米国で承認されたI型ゴーシェ病治療薬や最近話題となった未承認抗エボラウイルス薬ZMappなどがそれにあたる。I型ゴーシェ病治療薬はニンジン培養細胞を用いて、ZMappはタバコの葉を用いて組換えタンパク質として生産されたものである。植物生産システムの実用化を加速する上で解決すべき課題は、技術的なものから規制面までさまざまであるが、植物に導入した外来遺伝子の高効率な発現、つまりは目的タンパク質の高い生産性を確保することは、一つの重要な課題である。本稿で紹介したような次々と解き明かされる精巧な遺伝子発現制御機構にも、外来遺伝子の高発現を可能とする新たな外来遺伝子発現カセットや発現制御因子のデザインへのヒントが隠されているかもしれない。

- 1) Oktaba, K. *et al.*: *Mol. Cell*, **57**, 341 (2015).
- 2) Zid, B. M. *et al.*: *Nature*, **514**, 117 (2014).
- 3) Ozsolak, F. and Milos, P. M.: *Nat. Rev. Genet.*, **12**, 87 (2011).
- 4) Arribere, J. A. and Gilbert, W. V.: *Genome Res.*, **23**, 977 (2013).