

多種のノンコーディングRNAが担う多様な機能

小宮 怜奈

ノンコーディングRNAとはタンパク質をコードしないRNAのことを示す。ヒトゲノムにおいてタンパク質をコードする遺伝子は2%に満たないことから、裏を返せばヒトゲノムの98%以上がノンコーディング領域となる。これら非コードゲノム領域は、かつてジャンクDNAとも呼ばれていた。なぜ、生物は90%以上もの無駄ともみえるゲノム領域を保有し続けているのだろうか。ジャンクDNAの解釈が一変したのは、ハイスループットシーケンサーの登場によるところが大きい。あらゆる転写産物を同定するトランスクリプトーム解析により、タンパク質をコードする転写産物以外に、大量かつ多様なタンパク質をコードしない転写産物、“ノン”コーディングRNAが同定されたのだ。転写されているということは、何かしらの機能をもつのだろうか？

ノンコーディングRNAは、200塩基以上の長さの長鎖ノンコーディングRNAと200塩基以下の小分子RNAに大きく二分される。小分子RNAの多くは、サイレンシングとよばれる抑制制御において重要な働きを示す。1998年Fireらは、二本鎖RNAが内生の転写産物を抑制しサイレンシングを引き起こすことを明らかにした¹⁾。この二本鎖RNAを介したサイレンシング機構を、RNA interference, RNAi (RNA干渉)と呼ぶ。RNAi経路は動植物を含む幅広い種に保存されており、植物においてはリボヌクレアーゼにより二本鎖RNAが切断され20

～30塩基の長さの小分子RNAが生成される。小分子RNAはRNA結合タンパク質 (Argonaute) と結合し、標的因子の切断/翻訳抑制など、小分子RNA配列依存的にサイレンシングを引き起こす(図1A)。ウイルス感染などの外来因子に対する防御やトランスポゾンの転移抑制など、小分子RNAを介したサイレンシング機構は、生物の発生や生命の維持に重要な役割を担っている。

一方、長鎖ノンコーディングRNAの機能は、サイレンシングを引き起こす小分子RNAとは異なり、多岐にわたる。長鎖ノンコーディングRNAには核内で機能するものも多く、転写を活性化するタイプ、転写を抑制するタイプ、核内構造体の形成に関与するRNAなどが報告されている²⁾(図1B-1, 2)。哺乳類のX染色体不活性化の制御にかかわる*Xist*は、転写抑制に関わる代表的なノンコーディングRNAである³⁾。細胞質で機能する長鎖ノンコーディングRNAの一種である環状RNAは、小分子RNA制御に関与するとの報告もあるが未知な部分も多い(図1B-3)⁴⁾。

今後、同定されている多くの長鎖ノンコーディングRNAの中から生命維持に必須なRNAの絞り込みと局在や機能といった観点からの研究が進むと予想される。相互作用因子の同定や立体構造解析による分子メカニズム解明も併せて、新しいRNA分野の展開が期待される。ノンコーディングRNAがタンパク質に翻訳されずにRNAで機能する理由が、翻訳ステップの省略によるエネルギー節約のみとは考えにくく、急な環境変化など有事の際に即時に応答できる利点も考えられ、通常機能を持たないノンコーディングRNAにも意味があるように思える。多種多様なノンコーディングRNA群により織りなされる複雑な生命現象の全体像と非コードゲノム領域の存在意義に対する真の答えが明らかになるのも遠くはないのではないだろうか。

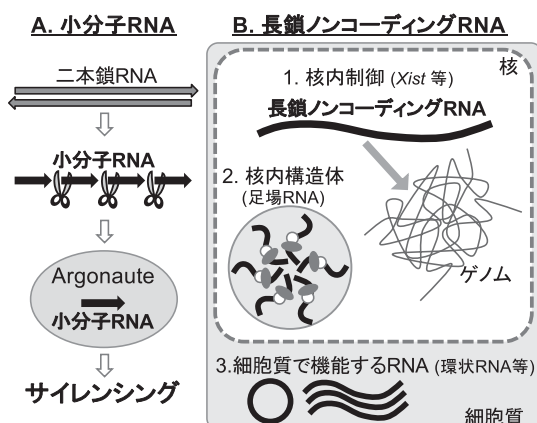


図1. 小分子RNAの生合成と長鎖ノンコーディングRNAの機能。矢印は小分子RNA (→) を、太線は長鎖ノンコーディングRNA (—) を示す。

- 1) Fire, A. *et al.*: *Nature*, **391**, 806 (1998).
- 2) 塩見美喜子ら 監修: ノンコーディングRNAテキストブック, 羊土社 (2015).
- 3) Allis, C. D. *et al.*: *Epigenetics*, p. 648, CSHL Press (2015).
- 4) Kopp, F. and Mendell, J. T.: *Cell*, **172**, 393 (2018).

著者紹介 沖縄科学技術大学院大学 (サイエンステクノロジー アソシエート, さきがけ研究員兼任)

E-mail: reina.komiya@oist.jp

生物工学 第96巻 第6号 (2018)