

マイクロ RNA

谷本 光音

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 血液・腫瘍・呼吸器内科学

MicroRNAs

Mitsune Tanimoto

Department of Hematology, Oncology and Respiratory Disease, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

マイクロ RNA (microRNA : miRNA) は、最初 *C. elegans* において発見された新たな RNA 群¹⁾、その本体はタンパク質をコードしない 25ヌクレオチド以下の小さな RNA 分子である²⁾。miRNA の機能は発生・分化・増殖などの細胞生物学的に重要な様々の生命現象に深く関わっていることから近年注目が集まっている。

miRNA は mRNA と相補的に RNA 干渉 (RNA interference) することによってその機能を発揮する。22から25ヌクレオチドからなる二重鎖 RNA である siRNA (small interfering RNA) と同様の作用を有しているが、siRNA と miRNA とは生成過程が異なっている。siRNA は、その多くが二本鎖の RNA で植物もしくは線虫類のゲノム DNA から RNA polymerase II によって翻訳される。細胞内での siRNA の標的遺伝子は不明であり、その働きも分かっていない。今日では siRNA は合成された二本鎖 RNA 分子として発現実験の必須なプロセスを担っているが、本来こうした RNA 種が生体内でどのような役割を担っている

のかは不明である。

miRNA は1,000個以上存在するといわれているゲノム遺伝子から翻訳され、プレ mRNA と同様に核内でプロセスされる (図1ステップ①)。最初の生成物 (pri-miRNA) は数 kb の長さを有し、CAP 化とポリアデニル化されて核内にとどまる。次に動物種では Drosha 酵素によってさらに短縮された60~75ヌクレオチド長の生成物 (pre-miRNA) となり、Exportin 5 の働きによって核内から細胞質内へ移動する (図1ステップ②)。細胞質内で pre-miRNA はさらに酵素 Dicer によ

て短縮され最終的に22~25ヌクレオチドの二重鎖 RNA である miRNA が生成される (図1ステップ③)。この miRNA は一本鎖の RNA に分離して特定の mRNA の作用部位である RISC (RNA induced silencing complex) においてに相補的に結合して蛋白翻訳の停止もしくは阻害を行い、結果として細胞の機能制御に寄与している (図1ステップ④)。

こうして生成された miRNA の標的となる mRNA は多岐に及ぶことが明らかになってきている。表1には、細胞分化や組織、臓器の形成に関わっている miRNA を示す。種に

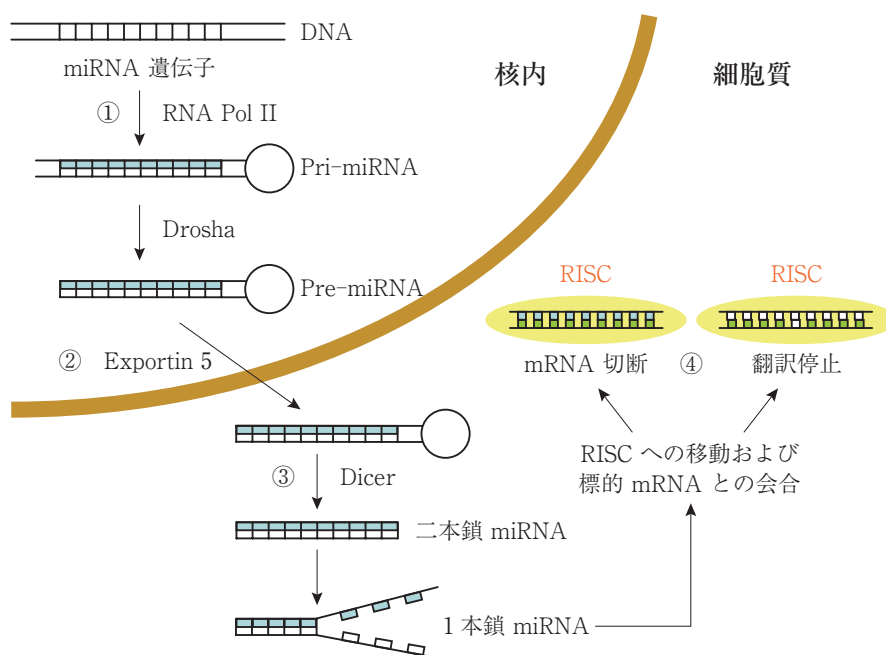


図1 細胞内での miRNA の生成と機能発現 (文献4より改変)

平成20年2月受理
〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1
電話：086-235-7224
FAX：086-232-8226
E-mail：tanimoto@md.okayama-u.ac.jp

よって様々な miRNA が標的となる遺伝子に働き、その遺伝子を制御することで発生や分化と関わり合っていることが分ってきている。ヒトでは現在500種の miRNA が発見されているが、全体では1,000種を超え

る miRNA が発生と分化に関わっていると予想されている。

細胞や器官・臓器の増殖や分化に関与している miRNA は、同時に「がん化」の機構にも深く関わっていることが予想されている。すでに

ヒトの「がん化」と関連している miRNA の内で主なものを表2に示す。強く発がんに関連するものを、Croce らは、Onco-miRNA といった名称を提唱しているが、これまでのがん遺伝子 (Oncogene) やがん抑制性遺伝子 (Suppressor-oncogene) といった発見と同等もしくはそれ以上に広がる可能性のある、「がん化」の機構そのものを説明することの出来る発見であろう。

興味深いことには、ゲノム遺伝子を対象として解析している網羅的研究グループの研究成果として miRNAs が発見されていることから分かるように、遺伝子の非翻訳領域には様々な転写、翻訳の調節機構が存在していることが明らかとなったこと。そして、これからはポストゲノム (蛋白そのものや蛋白発現の制御・修飾) の時代であるとともに、役割の不明であった junk sequence の時代でもあること、そしてこれらのことを受けて、遺伝子ハンターの活躍する時代がもう暫くは続くことが予想される。

表1 発達と分化に関わる miRNA (文献3より改変)

miRNA	機能	標的分子	種
<i>lin-4</i>	Developmental timing	lin-14, lin28	<i>C. elegans</i>
<i>let-7</i>	Developmental timing	lin-41, lin-57, Ras	<i>C. elegans</i> , ヒト
<i>lsy-6</i>	Neuronal patterning	cog-1	<i>C. elegans</i>
<i>miR-273</i>	Neuronal patterning	die1	<i>C. elegans</i>
<i>Batam</i>	Cell death, proliferation	hid	<i>D. melanogaster</i>
<i>miR-1</i>	Heat differentiation, myogenic	hand2, HADAC4	<i>M. musculus</i>
<i>miR-10a</i>	Megakaryocytopoiesis	HOXA1	ヒト
<i>miR-14</i>	Cell death, fat storage	caspase, Bcl2	<i>D. melanogaste</i> , ヒト
<i>miR-15</i>	Cell death	Bcl2	ヒト
<i>miR-122</i>	Regulation of lipid metabolism	?	<i>M. musculus</i>
<i>miR-130a</i>	Megakaryocytopoiesis	MAFB	ヒト
<i>miR-133</i>	Skeletal muscle proliferation	SRF	<i>X. laevis</i> , <i>M. usculus</i>
<i>miR-134</i>	Synaptic development	Limk1	<i>R. norvegicus</i>
<i>miR-143</i>	Adipocyte differentiation	?	ヒト
<i>miR-181</i>	Haematopoiesis	?	<i>M. musculus</i>
<i>miR-196</i>	Development	HoxB8, HoxC8, HoxD8, HoxA7	<i>M. musculus</i>
<i>miR-375</i>	Insulin secretion	Myotrophin	<i>M. musculus</i>

表2 がん抑制性 miRNA とがん発現性 miRNA (文献4より改変)

miRNA	染色体局在	主な機能	標的癌種とその性質
<i>miR-16-1-15a</i> cluster	13q14.3, intron 4 of DLEU2	Suppressor miRNAs	Deleted and down-regulated in B-CLLs Reduced expression in DLBCL Reduced expression in pituitary adenomas
<i>miR-145</i>	5q32	Suppressor miRNAs	Reduced accumulation in colon adenomas and carcinomas Reduced expression in breast cancers
<i>let-7</i> family	various	Suppressor miRNAs	<i>LOH</i> in lung cancer Reduced expression associated with shortened postoperative survival
<i>miR-155</i>	21q21.3, exon 3 of BIC	Oncogenic miRNAs	High expression of precursor <i>miR-155</i> in pediatric BL, of <i>miR-155</i> in DLBCL, breast cancer and lung cancer
<i>miR-17-92</i>	13q31.3, intron 3 of <i>C13orf25</i>	Oncogenic miRNA	Target of genomic amplification in FL Overexpressed in lung cancer
<i>miR-21</i>	7q23.2, 3'UTR VMP1	AMPLIF in neuroblastoma & breast cancer	Elevated level in primary glioblastoma Overexpressed in breast cancer

B-CLL ; B-cell chronic lymphocytic leukemia, DLBCL ; Diffuse large B-cell Lymphoma, BL ; Burkitt lymphoma, FL ; Follicular lymphoma, DLEU2/BIC ; non-coding RNA genes, VMP1 ; vacuole membrane protein 1.

文 献

- 1) Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V : The *C. elegans* heterochromic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* (1993) 75, 843-854.
- 2) Ambros V : MicroRNA pathways in flies and worms : growth, death, fat, stress, and timing. *Cell* (2003) 113, 673-676.
- 3) Tomaru Y, Hayashizaki Y : Cancer research with non-coding RNA. *Cancer Sci* (2006) 97, 1285-1290.
- 4) Calin G, Croce C : MicroRNA-cancer connection : The beginning of a new tale. *Cancer Res* (2006) 66, 7390-7394.