

Project Theme アンチセンス転写物による発現調節機構を用いた創薬の研究

# 画期的な治療薬の創生を可能にするアンチセンス 転写物。

## アンチセンスRNAの機能を世界にさきがけて明らかにしました。

遺伝子 (DNA) という「設計図」に書き込まれた生命情報は、メッセンジャーの役割を果たすメッセンジャー RNA (mRNA) に転写され、タンパク質に翻訳されることは広く知られています。しかし、実はRNAには、mRNA以外に、タンパク質をコードしないノンコーディングRNA (ncRNA) があります。しかも最近の研究では、ncRNAは従来の予想をはるかに超えて数多く存在することがわかってきました。

本来の役割を果たさないために、これまではジャンク (くず) と考えられてきたこのncRNAが、何らかの機能を持つのではないかと私たちはそう考え研究を続けてきました。中でも着目しているのが、遺伝子のアンチセンス鎖 (mRNAと反対側の配列) と同じ配列を持つアンチセンスRNAです。

研究の結果、mRNAとアンチセンスRNAが互いに影響を与え合うことで、タンパク質の発現を抑制するメカニズムが存在することを世界にさきがけて明らかにしました。

## NOの合成を調節するRNAを発見しました。

炎症に深く関係している物質の一つに一酸化窒素 (NO) があります。ウィルスや細菌が体内に入り炎症を起こすと、サイトカイン (細胞間の情報を伝達するタンパク質) が肝臓の細胞を刺激することによって誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) が発現し、NOが作られます。化学反応性の高いNOは、少量ならば体内のウィルスの増殖を抑えたり、細菌を殺したりして身体を守ります。しかし、NOが過剰に作られると却って炎症がひどくなり、さらに進行すれば、敗血症ショックなどの重篤な症状をも引き起こすことになります。

私たちは、炎症や感染で誘導されるiNOS遺伝子からmRNAが作られるとともに、アンチセンス鎖側からもRNA (「アンチセンスRNA」) ができることを発見しました。一般にmRNAはさまざまなタンパク質と結合して安定化しますが、私たちの研究によって、iNOS mRNAは、タンパク質以外にiNOS遺伝子のアンチセンスRNAと結合して安定化していることも明らかになりました。これによってmRNAの量が増えて、NOがたくさんできるのです。すでにラットの肝臓でも、iNOS遺伝子のmRNAとアンチセンスRNAの両方が誘導され、その結果、iNOS mRNAが安定化されることを確認しています。

さらにiNOS mRNAと同じ配列の短いDNA (「センス」オリゴ) を肝細胞に与えると、iNOS mRNAとアンチセンスRNAの結合を阻害することも見出しました。その結果mRNAは分解し、NOの合成が抑えられます。これはすなわち、センスオリゴでmRNA量を調節することができることを意味します。私たちは、この方法をアンチセンスRNAを標的とする調節 (Natural Antisense Transcript-targeted REgulation) という意味で、「NATRE (ネイチャー) テクノロジー」と名づけました。これらの発見によって、NOが作られ過ぎることで発症した病気を今までにない革新的なメカニズムで治療することが可能になると期待しています。

## インターフェロンでもアンチセンスRNAの機能を発見しました。

本プロジェクトがスタートして1年、新たな成果が次々とあがってきています。アンチセンスRNAがmRNAを安定化するメカニズムは、iNOS遺伝子に限らず、サイトカイン遺伝子でも、アンチセンス鎖が転写され、そのアンチセンスRNAがmRNAを安定化し、タンパク質の発現を制御することを確認しました。例えばプロジェクトメンバーの木村富紀教授 (薬学部) とともに、ヒトのインターフェロン-α遺伝子においてアンチセンスRNAが

同様に発現制御に関わることを見だしています。

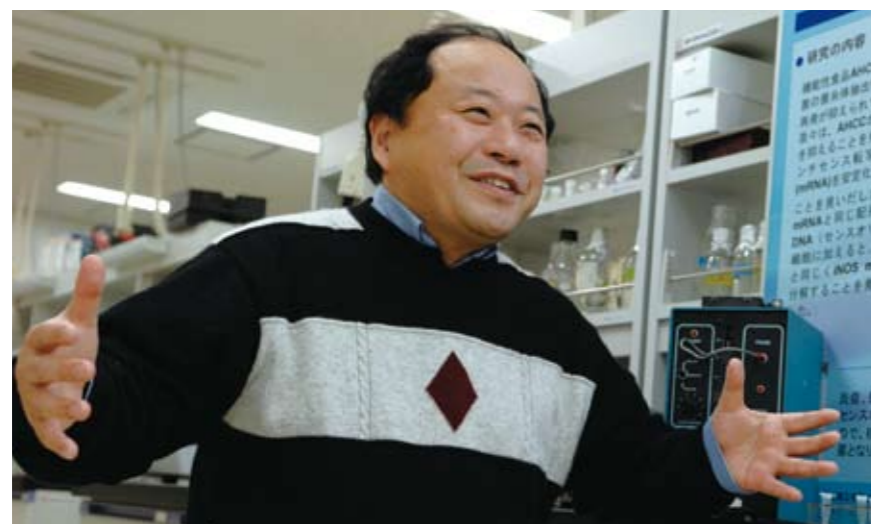
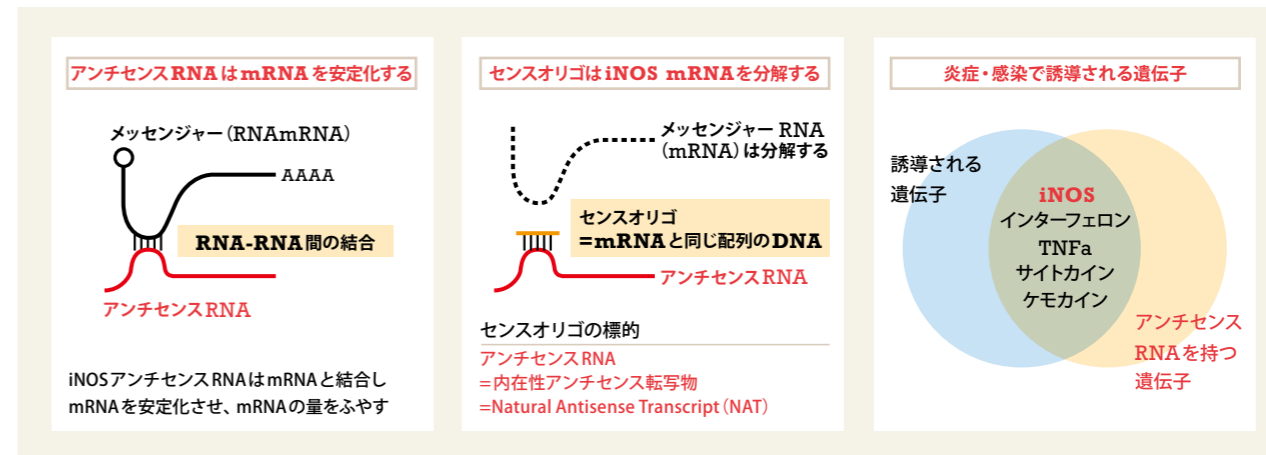
さらに創薬を視野に入れて、体内に入ってもすぐに壊れないようなセンスオリゴの合成についても研究を進めています。現在、最も活性の強いセンスオリゴの配列を用いて、LNA (Locked Nucleic Acid) の導入、核酸部位の水酸基のメチル化、コレステロール化など、いくつかの修飾を施したオリゴヌクレオチド (注1) を作製中です。

## 創薬に向けて動物実験へと展開していきます。

先ほど述べたように、ラットの肝臓においてもmRNAとアンチセンスRNAの両方が誘導されることはすでに確認しています。次なるステップは、活性および体内動態のよいセンスオリゴを見出し、実験的に敗血症を起こした動物などに投与してその効果を確かめることです。

病気のモデル動物での実験が功を奏すれば、新薬開発への道も一気に開けるでしょう。サイトカインのセンスオリゴを用いたまったく新しい核酸医薬品の開発につながるようになります。敗血症に限らず、肝炎や新型インフルエンザ、アトピーやぜんそくなど、多様な治療薬の創生へと夢は広がります。

「ネイチャー (NATRE : Natural Antisense Transcript-targeted REgulation) テクノロジー」の発見



西澤幹雄 教授

Mikio Nishizawa

(注1) オリゴヌクレオチド (Oligonucleotide) … およそ20塩基対程度の長さの短いDNAの配列

●参考文献 / 1 アンチセンスRNAふたたび. [Revival of natural antisense transcripts], 生化学Seikagaku. 80(8),747-751(2008) 2 Dexamethasone inhibits the induction of iNOS gene expression through destabilization of its mRNA in proinflammatory cytokine-stimulated hepatocytes, Shock, 33(1), 64-69(2010)  
●連絡先 / 立命館大学 びわこ・くさつキャンパス (BKC) 西澤研究室 電話 : (外線) 077-561-2876 HP : <http://research-db.ritsumei.ac.jp/Profiles/40/0003903/profile.html>