

新たな創薬ターゲットとしての mRNA スプライシング機構

富山大学先端ライフサイエンス拠点

特命助教 甲斐田大輔

真核生物において転写されたばかりの RNA は未成熟な状態であり、mRNA スプライシングなどの転写後修飾を受けることにより成熟型の mRNA となる。成熟型の mRNA は核外に輸送され、細胞質においてタンパク質合成の鋳型となるが、mRNA スプライシング機構に異常があると、正しくスプライシングを受けていない異常 mRNA が蓄積、翻訳され、異常なタンパク質が出来ることとなる。このような異常なタンパク質は、正常なタンパク質の機能を阻害するなど細胞にとっては非常に危険であり、個体レベルでは疾患の原因となると考えられ、実際に、がん、脊髄性筋萎縮症、網膜色素変性症、慢性リンパ性白血病の原因遺伝子としてスプライシング関連因子が同定されている。したがって、スプライシング機構の包括的な理解はこれら疾患の原因究明につながると考えられ、さらには、スプライシング活性を調節することが可能となれば、その技術をこれら疾患の治療法に応用することも期待できる。そこで本発表では、そのようなスプライシング活性を調節する技術として、スプライシング阻害剤スプライソスタチン A と、スプライシング因子に対するアンチセンスオリゴについて紹介したいと思う。

スプライソスタチン A (以下 SSA) は、微生物代謝産物 FR901464 のメチルケタル誘導体であり、強い抗がん活性、また、細胞周期停止作用を持つ。しかしながら、作用機序、細胞内標的分子については明らかになっていなかった。そこで、それらの疑問に答えるため細胞内標的分子の探索を行なったところ、SSA はスプライシング反応の中核を担うスプライソソームの構成因子 U2 snRNP と結合することが明らかとなった。さらに、この結合によりスプライソソームの機能が阻害され、試験管内、細胞内のいずれにおいても SSA 処理によってスプライシング反応が強く阻害されることが明らかとなった。以前より、SSA 処理により CDK インヒビターである p27 のトランケート型 (以下 p27*) が生成することが知られていたが、SSA がスプライシングを阻害するという結果から、この p27*はスプライシングを受けていない pre-mRNA が翻訳されたものであるという仮説を立て実験を行なったところ、実際に SSA 処理により蓄積した pre-mRNA が翻訳され p27*が生成されていることが明らかとなった。この p27*は、野生型 p27 と同様の活性を持ち、かつ野生型 p27 よりも安定であることが予想されるため、この p27*の産生が SSA の持つ抗がん活性、細胞周期停止活性の原因であると考えられる。

次に、我々はスプライソソームに対するアンチセンスオリゴを用いた研究を行なった。スプライソソームは U1, U2, U4, U5, U6 snRNP という 5つの因子が 1 : 1 の割合で会合することで形成されているが、U1 は他の因子と比べ過剰に存在している。このことから、U1 にはスプライ

シング以外の機能があるのではないかと考え、U1 snRNP に対するアンチセンスオリゴを用い U1 の機能を阻害したところ、多くの遺伝子において転写途中で異常な切断が起こり、短い mRNA が蓄積していた。さらに発展的な研究を行った結果、U1 snRNP の発現量により mRNA の長さが調節されるということが明らかとなった。この mRNA の長さの調節は、がん細胞などで顕著であり、U1 snRNP の発現量を調節することでがん細胞の性質を制御することができることがわかりはじめている。

以上のように、スプライシング機構はがんをはじめとした様々な疾患と強く関連しており、その活性を調節することはこれらの疾患の治療法の開発へとつながると考えられる。今後、スプライシング機構をターゲットとした創薬研究が大きく進展することが期待される。

略歴

- 1998年 3月 東京大学理学部生物学科卒業
- 2003年 3月 東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻修了 博士（理学）
- 2003年 4月 理化学研究所 訪問研究員（CREST「ゲノムの構造と機能」研究員）
- 2004年 4月 理化学研究所 基礎科学特別研究員
- 2007年 4月 理化学研究所 協力研究員
- 2007年10月 ペンシルベニア大学医学部 Postdoctoral Fellow
- 2011年 3月 富山大学先端ライフサイエンス拠点 特命助教

所属学会

日本分子生物学会、日本 RNA 学会、日本ケミカルバイオロジー学会、日本がん分子標的治療学会