

## 新任教員紹介

# 生命化学科・准教授 笹川昇

### 略歴

- 1993. 3 東京大学農学部農芸化学科卒業
- 1995. 3 東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻修士課程 修了
- 1998. 3 東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻博士課程 修了
- 1998. 4 東京大学教養学部生命・認知科学科助手
- 2006. 8 東京大学教養学部生命科学構造化センター特任助教授
- 2007. 4 東京大学教養学部生命科学構造化センター特任准教授
- 2010. 4 現職



### 担当科目

入門ゼミナール2、微生物工学、有機化学実験、生化学実験B、総合演習

### 研究活動内容

#### 1. はじめに

ヒトであれば 30 億塩基対からなる膨大なゲノム配列において、三塩基を一単位としたトリプレットは生物学的に重要な意味を持っている。単純な三塩基がタンデムにつながった繰返し配列（トリプレット・リピート）はゲノムにおいて広く存在し、その中にはタンパク質の機能ドメイン中に含まれている物もあれば、非翻訳領域に含まれるもの、マイクロサテライトのように発現すらしないものもある。伸長したトリプレット・リピートは不安定であり、ゲノムにおいて容易にその長さを変化させるなど、遺伝子組み換え機構研究の観点からも興味深い。

また、いうまでもなく遺伝暗号はトリプレットからなり、タンパク質を介した生物の分子進化の過程でもトリプレットは重要な役割を果たしてきたことが容易に想像される。

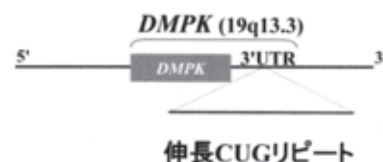
これまでに私は、CTG トリプレット・リピートの機能追究を主眼に研究を行ってきた。背景として、実際に生物ゲノムの中で CTG リピートが存在し、かつ、遺伝子の非翻訳領域として転写される例が知られているというのが、その理由である。しかも、ゲノム中にある非翻訳領域の CTG リピートが、転写された RNA レベルで生理的な機能を持つ可能性が示唆されている。これは遺伝子の転写産物(RNA) そのものが、情報分子というだけでなく、なにかの生理機能を持つ可能性という新しい概念の確立につながるものとして注目される。

#### 2. 研究概要

ゲノムにおける単純な DNA 繰返し配列には、タンパク質に翻訳されるものとされないものに分けられるが、翻訳されないもののモデルとして、筋強直性ジストロフィー (Myotonic Dystrophy, DM) という遺伝病が挙げられる。DM は遺伝的早老症の一つで、筋緊張、筋萎

縮を主症状とする常染色体優性の遺伝病である。筋肉の症状以外に知能低下、性腺萎縮、耐糖能障害、白内障などの全身的な症状を併発するため、DM 研究は老化を解明する糸口としても注目されている。

DM の遺伝子変異は非常に特異的なものである。DM 患者では責任遺伝子の 3' 側非翻訳領域に CTG 三塩基からなる繰返し配列 (CTG トリプレット・リピート) の伸長が見られる。つまり、患者でも正常対照と同様の正常型タンパク質が発現しているのである (図 1)。ハンチントン病をはじめとして、遺伝子中にある特定のトリプレット・リピートの伸長が原因となる遺伝病 (トリプレット・リピート病) が知られているが、そのほとんどはアミノ酸をコードする領域のリピート伸長であり、遺伝子変異がタンパク質の変異につながるものである。DM は遺伝子変異がタンパク質異常につながる点で、他の遺伝病とは一線を画す、特筆すべき病気である。



- 遺伝子変異が非翻訳領域にあるにも関わらず発症する
- 蛋白質の機能獲得変異でないにも関わらず優性遺伝する



伸長したリピートがRNA結合タンパク質と異常な相互作用を起こすのではない

図 1 筋強直性ジストロフィー (DM) で見られる遺伝子変異は、アミノ酸をコードしない 3' 非翻訳領域に存在する。DM 患者では正常対照と変わらないタンパク質が発現しているにも関わらず、優性遺伝の形式で発症する。

DM の責任遺伝子は DM protein kinase (DMPK) と呼ばれるタンパク質リン酸化酵素である。DM 責任遺伝子の発現産物である DM protein kinase (DMPK) は機能未知な点が多いが、私の研究では細胞骨格の再構成や細胞周期に関わっている可能性を示唆する結果が得られている。しかし、DM 患者でも正常対照と同じタンパク質が発現しているという点において、DMPK の機能追究だけでは DM 発症機構解明につながらない恐れがある。

一方で、遺伝子にある CTG リピートの伸長が発症の原因となるのは、原因遺伝子の mRNA レベルにおける新たな形質の獲得である可能性がある。CTG (RNA では CUG) リピートは C と G が相補的な関係にあるため、伸長したリピート RNA は生体内でヘアピン構造を主とした特異な立体構造を形成しうる。そのため、遺伝子にある CTG リピートが伸長すると、mRNA レベルでの立体構造変化による新たな機能が付加される可能性がある。実際に私は、このような構造をとる RNA に結合する可能性のある RNA 結合タンパク質の機能追究をおこない、そのうちのひとつが CUG リピート RNA に異常結合することを見出した (図 2)。つまり、本来、このような RNA 結合タンパク質は、様々な遺伝子のスプライシングや RNA 輸送などの機能に作用しているが、伸長して立体構造の変化した CUG リピート RNA が細胞内に存在していると、そのリピート RNA に異常結合して

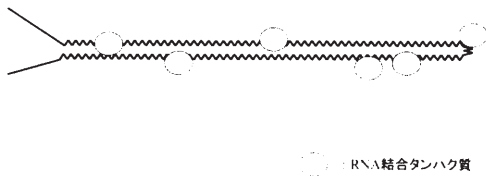


図 2 伸長した CUG リピート RNA は、生体内で C と G で対合したヘアピン構造を形成しうる。このような特異な立体構造をとる RNA に、本来起るはずのない RNA 結合タンパク質の結合が起こることが、DM 発症の第一義であると、現在では考えられている。

しまう。結果としてこの RNA タンパク質は本来の機能を発揮することができなくなり、機能欠損の状態に陥ることが予想される。

最近では、DM 患者でインスリン受容体、タウ、塩素チャンネルなどの様々な遺伝子のスプライシング異常が報告されており、CTG リピートの伸長が発端となって起る RNA 結合タンパク質の異常機能が、細胞内で他の遺伝子の異常スプライシングを実際に引き起こしていることを示唆する結果が相次いでいる。このように、細胞内に置ける遺伝子発現機構の研究は、単に翻訳産物であるタンパク質の機能追究だけでは足りず、このような RNA レベルでの生理機能追究が現在では必須になってきている。また、このような研究を通じて、本来情報分子であるはずの RNA が他の生理機能をもつことを示唆する、RNA 機能獲得という概念が確立されてきたのである。

### 3. おわりに—今後の展望

私のこれまでの研究は、DM という遺伝病の発症機構解明が大部分を占めていた。一方で、この研究によってスプライシングに関与する RNA 配列や RNA 結合タンパク質の特性が明らかになれば、任意の遺伝子について、そのスプライシング様式を人工的な配列を挿入することによって調節することが可能になると期待される。更に特定の RNA 結合タンパク質を過剰発現させることで、天然に存在する遺伝子転写産物のスプライシングパターンを変化させることができるかもしれない。このようなスプライシングの人工的な調節技術が確立されれば、例えば培養細胞やトランスジェニックマウスの遺伝子発現の時期や部位をスプライシングによって調節する「コンディショナル・トランスジェニック技術」の開発につなげることができると考えている。また、途中でナンセンス変異が入っているような遺伝病の場合、その変異が入ったエキソンだけを選択的にスプライシングで飛ばすことができれば、部分的にもタンパク質の発現につながり、治療に役立てることができると期待される。