

[受賞者] ヴィクター・アンブロス (Victor Ambros) 氏 (アメリカ)
ゲイリー・ラブカン (Gary Ruvkun) 氏 (アメリカ)

「microRNA (miRNA) と その転写後遺伝子制御の仕組みの発見」

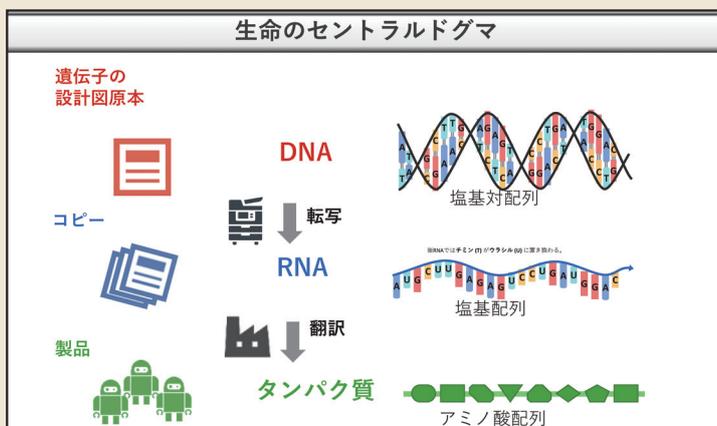
東京理科大学 研究推進機構 生命医科学研究所 准教授 さくらい まさゆき
櫻井 雅之

■ マイクロRNAと2024年ノーベル生理学・医学賞

2024年のノーベル生理学・医学賞は、「マイクロRNA (miRNA) とその転写後遺伝子制御の仕組みの発見」に対して、米国マサチューセッツ大学のヴィクター・アンブロス (Victor Ambros) 教授とハーバード大学のゲイリー・ラブカン (Gary Ruvkun) 教授の2名に授与されました。彼らの研究は遺伝子発現調節の新たな視点を提供し、生命科学や医学に大きな影響を与えました。本稿では、生命のセントラルドグマの概要、miRNAの発見、そして受賞研究の意義について解説します。

■ セントラルドグマと遺伝情報の流れ

セントラルドグマは、DNAからRNA、RNAからタンパク質への遺伝情報の一方向の流れを示す概念です【図1】。1958年にフランシス・クリックが提唱し、



【図1】 セントラルドグマの概要

DNAからRNA、RNAからタンパク質へと遺伝情報が一方向に伝達されるセントラルドグマを示した図。DNAは塩基配列として遺伝情報を保持し、転写によってmRNA (メッセンジャーRNA) が合成される。mRNAはリボソームで翻訳され、対応するアミノ酸配列が結合して特定のタンパク質が合成される。このプロセスは生命活動の基本原則を示しており、DNA、RNA、タンパク質の関係性を表している。

遺伝子発現の基本原則となっています。DNAからRNAへの「転写」と、RNAからタンパク質への「翻訳」という二段階で情報が伝達されます。セントラルドグマの重要な特徴は、情報の流れが原則としてDNAからRNA、RNAからタンパク質へと一方向であり、タンパク質からRNAやDNAへ情報が戻ることはない点です。例外として逆転写酵素による逆転写が知られていますが、この研究もまた1989年にノーベル生理学・医学賞に選出されました。さらに、転写後調節やエピジェネティクスなど、遺伝情報制御の複雑さが明らかになり、特にmiRNAの発見は転写後調節において、遺伝情報の流れについてより普遍的な可塑性というパラダイムシフトを示しました。

■ マイクロRNA (miRNA) とは

miRNAは20~25塩基からなる短い非コードRNAで、mRNAの翻訳を抑制あるいは分解を誘導することで遺伝子発現を調節します。これにより、miRNAはセントラルドグマに新たな調節層を加えました。

■ 世界初のmiRNA発見：lin-4とその意義

1993年、線虫 (Caenorhabditis elegans) の発生過程を研究する中でlin-4というRNAが発見されました【図2】。このRNAはタンパク質をコードせず、lin-4のmRNAの3'非翻訳領域 (3'-UTR) に結合して翻訳を抑制する役割を持っていました。この発見により、短い非コードRNAが遺伝子発現の調節因子として機能することが初めて明らかになりました。

■ 普遍的な miRNA : let-7 の発見

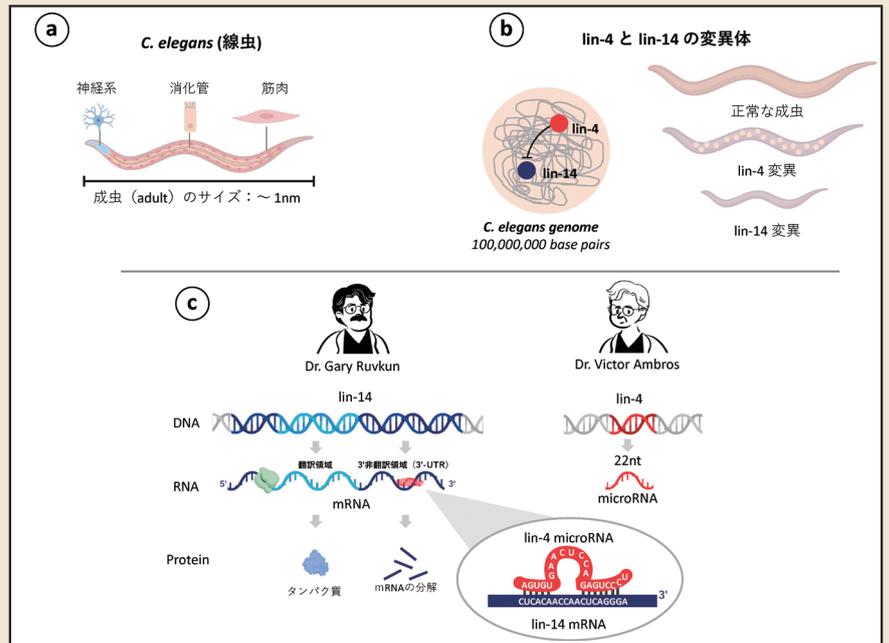
2000 年には、新たな miRNA である let-7 が発見されました。let-7 はヒトを含む多くの生物に保存されており、発生後期に特定の遺伝子を制御します。この普遍性の発見は、miRNA が生命全般において重要な役割を果たすことを示しています。

■ miRNA の生合成と作用機構、意義

miRNA は一次転写産物 (pri-miRNA) として合成され、細胞核で加工された後、細胞質で成熟 miRNA となります【図 3】。成熟 miRNA は RNA 誘導サイレンシング複合体 (RISC) に取り込まれ、標的 mRNA の 3'-UTR に結合して翻訳を抑制するか、mRNA を分解します。これにより、細胞内でのタンパク質合成が動的に制御されます。miRNA の生理学的、病理学的意義には、①細胞周期と発生：miRNA は細胞周期や胚発生過程を制御し、特定の組織形成を促進します。②がん：腫瘍抑制型 miRNA (例：let-7) の低下や腫瘍促進型 miRNA (例：miR-21) の過剰発現はがんの進行に寄与します。③神経疾患と心血管疾患：アルツハイマー病では miR-29a/b の減少がアミロイド β 蓄積を助長し、心血管疾患では miR-208 が心筋の機能を調節します。④診断バイオマーカー：血液や尿中の循環 miRNA は非侵襲的な疾患診断に利用され、がんや心血管疾患の早期発見に役立ちます。⑤治療ターゲット：miRNA を標的とした治療法 (例：アンチセンスオリゴヌクレオチド) は個別化医療の一環として注目されています。

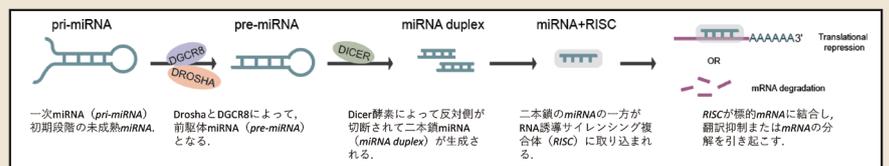
■ おわりに

miRNA の発見は、セントラルドグマにおける転写後調節の重要性を明らかにし、遺伝子発現調節の新たな経路と概念を発見した点で、分子生物学における画期的な成果です。さらに、miRNA 研究は病態生理学の理解を深め、医療応用への道を開きました。この発見が 2024 年ノーベル賞の対象となったことは、その意義の大きさを如実に示しています。生命科学における基本原則であるセントラルドグマの視点を持ちつつ、



【図 2】

(a) *C. elegans* は、さまざまな細胞型がどのように発生するかを理解するための有用なモデル生物として利用されている。
 (b) Ambros と Ruvkun は、*lin-4* および *lin-14* 変異体を研究した。Ambros は、*lin-4* が *lin-14* を負に調節する因子である可能性を示した。
 (c) Ambros は、*lin-4* 遺伝子がタンパク質をコードせず、小さな RNA である microRNA をコードしていることを発見した。一方、Ruvkun は *lin-14* 遺伝子をクローン化し、2 人の科学者は、*lin-4* microRNA 配列が *lin-14* mRNA の相補配列と一致することを確認した。



【図 3】 miRNA の生合成と作用機構

miRNA がもたらす新たな可能性を理解することは、現代の分子生物学の核心を理解する鍵となります。

参考文献

- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993; 75 (5) : 843-854.
- Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell*. 1993; 75 (5) : 855-862.
- Pasquinelli AE, Reinhart BJ, Slack F, Martindale MQ, Kurodak MI, Mallor B, Hayward DC, Ball EE, Degnan B, Müller P, Spring J, Srinivasan A, Fishman M, Finnerty J, Corbo J, Levine M, Leahy P, Davidson E, Ruvkun G. Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA. *Nature*. 2000; 408 (6808) : 86-89.