

東京理科大学 BS セミナー 2014年9月19日

TRUE gene silencing : tRNA 断片と tRNA 切断酵素による遺伝子発現の抑制

新潟薬科大学 健康自立総合研究機構 応用生命科学部

梨本 正之

要旨

我々は、tRNA 前駆体切断酵素 tRNase Z^L の多機能性の研究から、この酵素が tRNA 前駆体や micro-tRNA 前駆体に類似した RNA 複合体を認識し切断することを示してきた。また、この酵素の性質を利用して、7-30 ヌクレオチド (nt) の small guide RNA (sgRNA) を用いて *in vitro* であらゆる RNA を任意の部位で特異的に切断する方法を開発した。sgRNA は 5'-half-tRNA や hook RNA など 4 種類に分類される。

さらに、我々は、この RNA 切断法を利用して、TRUE gene silencing (tRNase Z^L-utilizing efficacious gene silencing) 法と呼ばれる遺伝子発現抑制技術を開発した。この技術は、sgRNA を発現プラスミドや合成 2'-O-methyl RNA の形でヒト細胞中に導入することによって、その標的となる RNA の発現を抑えることができ、がんなどの疾病に対する治療法としての可能性を秘めている。

最近、我々は、tRNA 前駆体成熟化とは異なる tRNase Z^L の新たな生理学的機能を発見した。TRUE gene silencing のために人工的にデザインされた sgRNA である 5'-half-tRNA が実は細胞内にも存在しており、tRNase Z^L と共に PPM1F mRNA などの発現を抑制制御していたのである。細胞中には、5'-half-tRNA の他にも短い RNA が多数存在することも示され、そのひとつの 28S rRNA 断片も hook 型 sgRNA として細胞内で機能することが示された。これらの結果は、まだ発見されていない短い non-coding RNA (ncRNA) も含めてさまざまなタイプの ncRNA を sgRNA として、tRNase Z^L が遺伝子発現制御を行っていることを示唆している。TRUE gene silencing 法が実際にヒト細胞内でよく働く理由は、この方法が tRNase Z^L の細胞内遺伝子制御機構をうまく利用しているからだと考えられる。

TRUE gene silencing (tRNase Z^L-utilizing efficacious gene silencing)



tRNA切断酵素 (tRNase Z^L)