

○多比良 和誠

東京大学大学院 工学系研究科 化学生命工学専攻

(独立行政法人 産業技術総合研究所 ジーンファンクション研究センター 兼任)

RNA interference (RNAi)は遺伝子をノックダウンする有効な手段として、最近、特に注目を集めている。サイレンシングのメカニズムに関してもこれまでまったく知られていなかった新規なパスウェイの存在が明らかになり、それに関わる新規分子がつぎつぎに発見されてきており、ゴールドラッシュ的な様相を示している。当初、哺乳類細胞に対しては、二本鎖 RNA がインターフェロン反応による非特異的な阻害効果を引き起こすため、RNAi によるノックダウンは難しいと考えられてきたが、中間体である短い RNA (siRNA) を用いることにより、この経路を回避し、非常に低濃度の siRNA を用いても遺伝子の抑制が可能であることが報告され、分子生物学における様々な実験への応用や、RNAi をガンやウイルスなどの医薬品としての可能性への道が開けた。さらに、我々は最近、インターフェロン応答を誘導しない長い二本鎖 RNA 発現ベクターの設計にも成功した。リボザイムは、その基質と結合する部位の塩基配列と相補的な配列を持つ基質 RNA を認識・

結合してそれを切断するという RNA 酶素である。このリボザイムは RNAi が広く用いられるようになる前、アンチセンス法などと同様に細胞内の標的遺伝子の発現抑制を目的として、切断対象となる遺伝子に合わせて設計し用いられてきた。つまり、RNAi の戦略と同様、選択的に mRNA を切断・分解させることで、mRNA から蛋白質へ翻訳を阻むことで遺伝子の機能阻害を狙うことができる。近年、我々は目的の表現形に基づいて網羅的に遺伝子探索する手法を確立した。ポイントはリボザイムの基質認識部位をランダム化したことである。このランダム化したリボザイムの発現ベクターのプール（以下リボザイムライブラリーと呼ぶ）を細胞集団に発現させた場合、それぞれ異なった遺伝子の発現が抑制された細胞集団を調整することができる。この細胞群へ何らかの刺激を与えた後に表現形の変化を指標に対照群と異なる表現形を獲得した細胞の単離し、その細胞内で発現するリボザイムの基質認識配列情報の決定をすることで、その変化の原因となる標的遺伝子の同定ができる。この手法を用いて、細胞の運命を決める小さな RNA を発見した。

ヒトの全遺伝子は3万から4万存在すると言われているが、その遺伝子をどう動かすかを決めているのは数百の小さなRNAである可能性がある。従って、これらの小さなRNAの機能解析は、遺伝子の制御を自由に行う方法の開発につながる。その結果、再生工学で現在作成できぬよう肝臓などの臓器が作成可能となるだけでなく、遺伝子制御部位を標的にした医薬品の開発など、医学分野に広く応用される技術がもたらされる。siRNAを含めたこれらの小さなRNAのデリーバリーシステムの開発も進んでおり、核酸医薬の登場も間近であろう。

【参考文献】

- (1) Zhou, D.-M. and Taira, K. *Chem. Rev.*, **98**, 991-1026 (1998); (2) Kuwabara, T. *et al.* *Nature Biotechnology*, **16**, 961-965 (1998); (3) Kawasaki, H., *et al.* *Nature*, **393**, 284-289 (1998); (4) Kuwabara, T. *et al.* *Mol. Cell*, **2**, 617-627 (1998); (5) Kuwabara, T. *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 1886-1891 (1999); (6) Tanabe, T. *et al.* *Nature*, **406**, 473-474 (2000); (7) Warashina, M. *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 5572-5577 (2001); (8) Kato, Y. *et al.* *J. Biol. Chem.*, **276**, 15378-15385 (2001); (9) Takagi, Y. and Taira, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 3850-3852 (2002); (10) Tanaka, Y. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 4595-4601 (2002); (11) Suzumura, K. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 8230-8236 (2002); (12) Kawasaki, H. *et al.* *Nature Biotechnology*, **20**, 376-380 (2002); (13) Kawasaki, H. and Taira, K. *EMBO Rep.*, **3**, 443-450 (2002); (14) Onuki, R. *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 14716-14721 (2002); (15) Miyagishi, M. and Taira, K. *Nature Biotechnology*, **20**, 497-5000 (2002); (16) Wadhwa, R. *et al.* *EMBO Rep.*, **4**, 595-601 (2003); (17) Suyama, E. *et al.* *Cancer Res.*, **63**, 119-124 (2003); (18) Suyama, E. *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 5616-5621 (2003); (19) Nelson, L. D. *et al.* *TARGETS*, **2**, 191-200 (2003); (20) Tanaka, Y. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 744-752 (2004); (21) Onuki, R. *et al.* *EMBO J.*, **23**, 959-968 (2004); (22) Kuwabara, T. *et al.* *Cell*, **116**, 779-793 (2004); (23) Kawasaki, H. and Taira, K., *Nature*, **431**, 211 – 217 (2004) ; (24) Shiota, M., *et al.* *J. Biochem.*, **136**, doi: 10.1093/jb/mvh119 (2004)

多比良先生のご略歴

氏名 たいら かずなり
多比良 和誠

所属 東京大学大学院 工学系研究科 化学生命工学専攻 教授
独立行政法人 産業技術総合研究所ジーンファンクション研究センター センター長 兼任
(株) iGENE 創始者・取締役 兼任

【学歴・職歴】

1977年 南イリノイ大学理学部化学 生化学科卒業
1977年 南イリノイ大学大学院理学研究科化学 生化学専攻入学
1979年 イリノイ大学大学院理学研究科化学専攻編入
1984年 イリノイ大学大学院にて Ph.D. 取得。ペンシルベニア州立大学 博士研究員
1987年 通産省工業技術院 ((現) 独立行政法人 産業技術総合研究所) 主任研究官
1994年 筑波大学 応用生物化学系 教授
1999年 東京大学大学院 工学系研究科 化学生命工学専攻 教授
産総研 ジーンファンクション研究センター センター長 兼任
遺伝子・デリバリー研究会 (<http://www.gene-delivery.org/>) 会長 (～2003年度まで)
2003年 (株) iGENE (<http://www.igene-therapeutics.co.jp>) 創始者・取締役 兼任
2004年 遺伝子・デリバリー研究会 常任理事

【受賞歴】

Phi Lambda Upsilon-Chemistry Honor Society (1983年)
つくば奨励賞 (1992年)
科学技術庁長官注目発明 (1993年)
通商産業大臣賞 (1993年)
レオナ・プロジェクト賞 (1996年)
The Global 500 Leaders for the New Century (USA, 2000年)
Sir Krebs' Lectureship Celebrating His 100th Birthday (UK, 2000年)
第一回バイオビジネスコンペ JAPAN 最優秀賞 (2001年)
第33回市村学術賞功績賞 (2001年)
日経BP技術賞 (2002年)
第二回バイオビジネスコンペ JAPAN 優秀賞 (2002年)
第三回バイオビジネスコンペ JAPAN 優秀賞 (2003年)
遺伝子・デリバリー研究会功績賞 (2004年)
第15回つくば賞 (2004年)

【研究テーマ】

細胞内で効率よく機能する高機能リボザイムの構築およびそれを用いた遺伝子治療や細胞内機能解析への応用。リボザイム反応の速度論的解析。新規機能性蛋白質の試験管内選択法の開発。非天然アミノ酸の化学合成とそれを導入した新規機能性タンパクの創製。リボザイムライブラリーを用いた新規機能遺伝子探索。機能性タンパクの新規セレクション法の開発。新規セレクション法を用いた機能性タンパクの創製。細胞内で効率よく機能する RNAi 用発現ベクターの構築およびそれを用いた遺伝子治療や細胞内機能解析への応用。マイクロRNAの解析。

【主な著書】

「遺伝子の機能阻害実験法」多比良和誠編, 羊土社, 2001年
「改訂 RNAi 実験プロトコール ～より効果的な遺伝子の発現抑制を行うための最新テクニック」
多比良和誠, 宮岸真, 川崎広明, 明石英雄編, 羊土社, 2004年
「化学と生物学の接点がつくる New バイオテクノロジー」多比良和誠, 菅裕明編, 共立出版, 2003年

