

相補性に依存しない機能性RNAの研究

中村 義一 (東京大学・医科学研究所・教授)

【研究の概要等】

20万種類とも予想されるヒトのノンコーディングRNA(ncRNA)の大部分は、配列相補性に依存せずに機能するタイプと予想され、未開の大陸に等しい。これら相補性非依存型のncRNAは、タンパク質と同レベルの個性ある立体構造を形成して、様々な生体分子と相互作用するとみられる。そのような性質をもつ分子は「アプタマー」と総称される。本研究では、1)ncRNAに内蔵された天然アプタマーの探索研究と、2)試験管内進化法を用いた人工アプタマーの創成によるRNA機能の多角的な研究開発を実施して、相補性非依存型ncRNA研究の分子基盤を確立する。同時に、ncRNAの細胞内動態研究の支援ツールとして、人工アプタマーを利用した細胞内RNAの可視化・検出システムの研究開発を実施する。

【当該研究から期待される成果】

- ・ RNA新薬の開発:アプタマーは抗体と同様に標的分子を捕捉し不活化する働きがあり、抗体が作製できない標的に対しても作製可能など、優れた特性を利用した新しい分子標的医薬が実現できる。
- ・ 生命プログラムの理解:従来のncRNA研究は配列相補性に依存したRNAだけに着目してきたために、ゲノムに内蔵された天然アプタマーの研究は皆無である。その、ncRNA氷山の水面下の本体とも見られる相補性非依存型の機能性RNAに関する先駆的な研究を推進し、ncRNAによる生命プログラムの本質を理解する。
- ・ RNAとタンパク質の分子擬態仮説の確立:人工アプタマーの創成研究によってRNAによる標的タンパク質の機能的・構造的な擬態を証明する。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Mochizuki, K., Oguro, A., Ohtsu, T., Sonenberg, N., Nakamura, Y.: High affinity RNA for mammalian initiation factor 4E interferes with mRNA-cap binding and inhibits translation. *RNA*, **11**: 77-89 (2005)
- ・ Nakamura, Y., Ito, K.: Making sense of mimic in translation termination. *Trends Biochem. Sci.*, **28**: 99-105 (2003)
- ・ Ito, K., Uno, M., Nakamura, Y.: A tripeptide 'anticodon' deciphers stop codons in messenger RNA. *Nature*, **403**: 680-684 (2000)
- ・ 田原総一郎・中村義一: RNA ルネッサンス・遺伝子新革命、医薬経済社(2006)

【研究期間】 平成18年度 - 22年度

【研究経費】 18,200,000 円

【ホームページアドレス】

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/molbiol/H0.html>