

要 旨

高等真核生物のゲノムからは、タンパク質をコードしない RNA、いわゆるノンコーディング RNA が数多く転写されている。これらのノンコーディング RNA のうち長さが 200 塩基以上のものは便宜的に「長鎖ノンコーディング RNA (lncRNA)」と呼ばれており、ヒトやマウスなどにおいてはその種類は少なく見積もっても 2 万種類を超えられている。この数はタンパク質をコードする遺伝子数とほぼ同じであり、我々のゲノムから RNA として出力される転写アウトプットのうち、約半分はタンパク質をコードしていない長鎖ノンコーディング RNA であるということになる。

では、これら lncRNA は、一体どのような生理機能を持っているのであろうか。現在、lncRNA の代表的な機能の一つとして考えられているのが、エピジェネティックな遺伝子発現制御である。例えば、もっとも古くからその機能が遺伝学的に示されてきた Xist は、哺乳類のメス個体で見られる X 染色体の不活性化を制御している。Xist の転写産物は不活性化される X 染色体全体を覆いつくし、抑制性のクロマチン修飾に関わる転写因子や各種修飾酵素を呼び込むことで、染色体レベルでの遺伝子サイレンシングを制御している。その他、HoxC 遺伝子クラスターから発現して HoxD クラスターの遺伝子発現をトランスに抑制する Hotair、ゲノム刷り込み領域から発現している Kcnq1ot1 や Airn などが、エピジェネティクス関連 lncRNA としてあげられる。しかしながら、これら生理機能が確認された lncRNA は全体の 1%にも満たず、残りの大部分はその機能はおろか詳細な発現パターンですらわかっていないのが現状である。

我々は、機能未知の中でも特に発現量が多く、特定の核内構造体の構成因子である 3 種の lncRNA、Gomafu、Neat1、Malat1 に注目し、その生理機能をノックアウト (KO) マウスの表現型を解析することで明らかにしてきた。意外なことに、これらの lncRNA は mRNA と比較しても発現量が極めて高いにもかかわらず、通常の飼育環境下では顕著な表現型を示さない。しかしながら、興味深いことに、Gomafu の KO マウスは覚醒剤メタンフェタミンの連続投与に対する応答性が著しく亢進すること (Ip et al., 2016)、Neat1 の KO マウスは約半数のメス個体が黄体形成不全を示し、血中プロゲステロン濃度の低下により不妊となること (Nakagawa et al., 2015)、Malat1 の KO マウスは Coxsackievirus への応答性が変化すること (Gast et al., 2016) などが最近になって次々と明らかとなってきた。従って、これら一連の核内構造体関連 lncRNA は、個体が特定の環境に置かれた時に初めてその機能を発揮すると考えられる。

lncRNA の多くはタンパク質をコードする mRNA と比較すると発現量が低いものが多く、単なる転写のノイズであって積極的な生理機能を持たないのではないかという懐疑的な考え方もかつてはあったが、各種機能解析によって、少なくとも一部のものについては重要な生理機能を持つことが解明されつつある。本講演では、個体レベルの研究から見えてきた lncRNA 研究の現状をまとめるとともに、これら一群の分子が持つポテンシャルについて議論していきたい。

参考文献

- Ip JY, Sone M, Nashiki C, Pan Q, Kitaichi K, Yanaka K, Abe T, Takao K, Miyakawa T, Blencowe BJ, Nakagawa S. Gomafu lncRNA knockout mice exhibit mild hyperactivity with enhanced responsiveness to the psychostimulant methamphetamine. *Sci Rep*. 2016; 6: 27204.
- Nakagawa S, Shimada M, Yanaka K, Mito M, Arai T, Takahashi E, Fujita Y, Fujimori T, Standaert L, Marine JC, Hirose T. The lncRNA Neat1 is required for corpus luteum formation and the establishment of pregnancy in a subpopulation of mice. *Development*. 2014; 141: 4618-27.
- Gast M, Schroen B, Voigt A, Haas J, Kuehl U, Lassner D, Skurk C, Escher F, Wang X, Kratzer A, Michalik K, Papageorgiou A, Peters T, Loebel M, Wilk S, Althof N, Prasanth KV, Katus H, Meder B, Nakagawa S, Scheibenbogen C, Schultheiss HP, Landmesser U, Dimmeler S, Heymans S, Poller W. Long noncoding RNA MALAT1-derived mascRNA is involved in cardiovascular innate immunity. *J Mol Cell Biol*. 2016; 8: 178-81.