



塩見 美喜子 教授
Mikiko C. SIOMI

研究分野：RNA生物学・RNAサイレンシング

研究内容：一個体を形成する細胞は同じ遺伝子セットを持ちますが、細胞は多様な形態や機能をもちます。これを可能にするために、個々の細胞は特定の遺伝子群を用いる様々な仕組みを持ちますが、その一つに小さなRNAが鍵となる“RNAサイレンシング”があります。現在、我々の研究室では生殖組織特異的に起こるRNAサイレンシングの分子機序を理解することを目的として日々研究を進めています。

1984年 岐阜大学農学部農芸化学科卒業
1988年 京都大学大学院農学研究科農芸化学専攻修士課程修了
1990年 ペンシルバニア大学ハワードヒュース医学研究所研究員
1994年 博士(農学)
1994年 ペンシルバニア大学ハワードヒュース医学研究所博士研究員
1999年 徳島大学ゲノム機能研究センター助手

2000年 徳島大学ゲノム機能研究センター講師
2001年 徳島大学ゲノム機能研究センター助教授
2003年 博士(医学)
2008年 慶應義塾大学医学部准教授
2012年 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻教授
(2014年に生物科学専攻に改名)

小さなRNAは今日も奮闘中：同一ゲノムから細胞多様性を導くための戦略とは

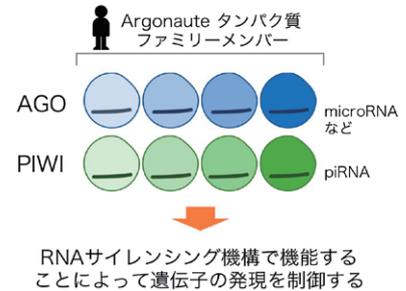
RNAサイレンシングの鍵分子である20塩基長ほどの“小さなRNA”は、特定のメッセンジャーRNAを標的として作用し、これらRNAを鋳型とするタンパク質合成を阻害します。しかし、小分子RNA自身は酵素活性を持たないため、RNA切断など酵素活性を持つArgonauteタンパク質と複合体を形成することによってその目的を達成します。ヒトは8種類のArgonauteタンパク質を持ちますが、その内の4種類はPIWIタンパク質として知られています(図1)。PIWIのパートナー小分子RNAは、PIWI-interacting RNAを略してpiRNAと呼ばれます(図1)。PIWIとpiRNAは有性生殖を伴う生物で高く保存されており、その機能は、卵子・精子形成ひいては稔性(生殖能)維持に不可欠です(図2)。

トランスポゾンから生殖ゲノムを守るpiRNA

PIWI-piRNA複合体の標的は、染色体上を“動き回る”活性を持つトランスポゾンです(図3)。トランスポゾンは元々ウイルスを由来とする外来性遺伝子ですが、転移活性と共に自己複製能を持ち、例えばヒトの場合、全ゲノムの約40%を占めます。宿主生物との共生の歴史は古く、既に不活化したものも多いですが、今なお活性を保持するものもあります。特に生殖ゲノムでトランスポゾンが利己的に転移してしまうと、その個体は高い確率で子孫を残せなくなります。子孫を残せたとしても、異常なゲノムを子孫に継承してしまいます。これは生物にとって脅威でしかなく、よって有性生殖を伴う生物は、進化の過程で生殖組織でトランスポゾンを抑え込む仕組みとしてPIWI-piRNA機構(図3)を獲得しました。

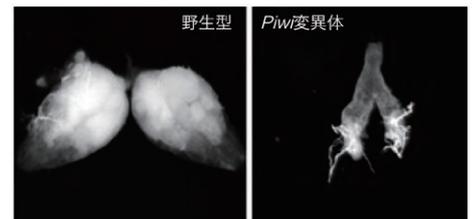
しかし、本機構の「発見」は約20年前と比較的新しく、その全容解明には至っていないのが現状です。その原因としては、機構が生殖組織特異的であるため試料収集が難儀であること、また、小さなRNA自体が、長い間“細胞のゴミ”であり研究対象に値しないと解釈されていたことなどが挙げられます。しかし、1998年のRNA干渉の発見以降、小さなRNAの重要性が謳われる様になり、また、2006年に我々の研究室では、ショウジョウバエ卵巣由来の細胞株OSCの樹立に成功し、PIWI-piRNA機構研究の加速化に大きく貢献しました。OSCは卵巣から単離されてから12年余りの時を経っていますが、今なおPIWIとpiRNAの機能は完全に維持されています。また、培養がしやすくCRISPR-Cas9システムによるゲノム編集も可能です。つまり、分子生物学的実験はもちろん、生化学的、細胞生物学的実験等にも適しています。もとよりショウジョウバエは飼育も簡単でライフサイクルも比較的短く、全ゲノム配列が解読されており各遺伝子の変異体個体も入手可能で、最高のモデル生物として認知されています。現在、OSCを駆使しつつPIWI-piRNA機構の分子機序の全容解明を目指し研究室スタッフや学生と日々研究を進めています。本シンポジウムでは、その内容や研究の面白さなどを聴衆の皆様にお伝えしたいと思います。

図1



ヒトは8つのArgonauteタンパク質をもつ。その4つはAGOメンバー、あとの4つはPIWIメンバーとして知られる。PIWIは生殖組織特異的に発現し、piRNAと複合体を形成することによって生殖組織特有のRNAサイレンシング機構で機能する。AGOは、microRNAなどの小分子RNAと結合し全身性のRNAサイレンシング機構で機能する。

図2

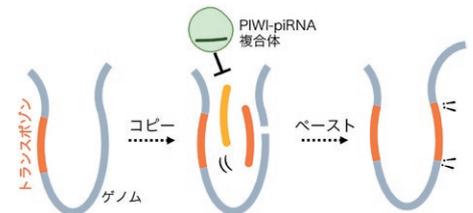


ショウジョウバエの卵巣
Cox et al 1998から引用

(左) 野生型ショウジョウバエの卵巣
(右) Pwi変異型ショウジョウバエの卵巣

Pwi変異型ショウジョウバエの卵巣では卵子形成が不全となる。Pwiは、ショウジョウバエが発現する3種類のPIWIメンバーの一つである。

図3



トランスポゾンはゲノム内に潜む外来性遺伝子である。DNA型トランスポゾンとRNA型トランスポゾンがあるが、ここではRNA型トランスポゾンをオレンジで示している。RNA型トランスポゾン(DNA)は、まずRNAとなり、さらにDNAになった後(コピー)にゲノムの適当な位置に侵入する(ペースト)。PIWI-piRNA複合体はRNA型トランスポゾンがRNAになる反応を抑制することによってトランスポゾンのゲノムへの侵入を防ぐ。