RNA 干渉の若手研究者がつかんだノーベル医学生理学賞

Youthful duo snags a swift Nobel for RNA control of genes

RNA による遺伝子発現抑制効果の発見からわずか 8 年でのスピード受賞。

Nature Vol.443(488)/5 October 2006

Alison Abbott

今年のノーベル医学生理学賞を受賞したのは、アンドルー・ファイヤーとクレイグ・メローの 2 人。ともに 40 歳代の研究者だ。受賞理由となった発見は、生物学研究を一変させた。そして将来的には、病気の治療においても有益なものとなる可能性を秘めている。

RNA 干渉 (RNAi)。これが彼らの発見だった。遺伝子が発現する時、遺伝子から細胞のタンパク質合成機構に指令が送られる。その仲介を行うのは、その遺伝子の構造と相補的な構造をもつメッセンジャー RNA (mRNA) だ。1998 年に *Nature* に発表された画期的な論文の中で、ファイヤーとメローらは、特異的な二本鎖 RNA を使い、標的とした mRNA を破壊できることを実証した。

mRNA と相補的な配列を有する人工 RNA 分子を「アンチセンス」RNA というが、これを細胞に導入すると特定の遺伝子の発現を抑制できることは、その時点ですでに知られていた。しかし、その抑制効果はあまり大きくなく、一貫性にも欠け、おまけに「センス」RNA でも同じ効果がみられたことから、論点がわかりにくくなっていた。

ファイヤーとメローは、線虫の筋遺伝子を使った一連の単純かつエレガントな実験を行い、強力で一貫性のある遺伝子発現抑制効果を得るためには、センス RNA とアンチセンス RNA が互いに結合した二本鎖 RNA を使う必要があることを明らかにした。二本鎖 RNA を注入された線虫は、まるで筋遺伝子の欠如した変異型線虫のように、ぎこちなくぴくぴくと動いた。また彼らは、mRNA は一部の研究者がそれまで考えていたように隠蔽されたわけではなく、二本鎖 RNA によって破壊されたことも明らかにした。さらに、二本鎖 RNA はそれ自体の複製を誘発し、細胞の間で広まり、子孫にも受け継がれることを示した。

論文中で 2 人は、生物はこの機構を使って体内の遺伝子発現を制御しているのではないかという推論を示したが、まもなくその正当性は実証された。RNAi は、ゲノムのいたるところで自らを挿入して遺伝子の機能を阻害する「ジャンピング遺伝子」を制御するための重要な方法だったのだ。また、少なくとも単純な生物においては、RNAi がウイルス感染の予防にも役立っていると考えられている。その後、RNAi 経路については十分な解明が進み、これがすべての遺伝子、そして線虫だけでなく、ほとんどすべての生物種に当てはまることが明らかになった。

「研究対象である遺伝子の発現を抑制する際に RNAi のツールを使わない研究室はほとんどありません」。こう語るのは、2 人の発見直後から RNAi 研究の精鋭陣に加わったロックフェラー大学の Tom Tuschl だ。RNAi 試薬はこれまでに、老化からがんまで、ありとあらゆるものに関与する遺伝子の同定に使われてきた。臨床研究では現在、RNAi を使って病気の原因遺伝子の活性を低下させる方法が模索されている。

スタンフォード大学 (米) のアンドルー・ファイヤー教授 (左、47 歳) とマサチューセッツ大学医学部 (米) のクレイグ・メロー教授 (右、45 歳)。

ノーベル賞は、受賞理由となる発見から長い年月を経て授与される場合がほとんどだ。論文発表からわずか 8 年での今回の受賞は、1993 年にノーベル化学賞を受賞した Kary Mullis を思い起こさせる。このときは、彼が 1985 年に発明したポリメラーゼ連鎖反応が受賞理由だった。遺伝子を増幅させるこの方法は、まさに RNAi 法と同じように急速かつ広範に研究現場に普及した。

以前ファイヤーと一緒に研究したことがあるユトレヒト大学の Ronald Plasterk は、彼がそのうちノーベル賞を受賞することは確信していたものの、これほど早くだとは思っていなかったと語る。今年の発表の朝、Plasterk は冗談のつもりで、研究室のポスドクにファイヤーに電話してみろよ、なんて話をしていたという。「ところが彼が本当に受賞したことがわかったので、ジョークは立ち消えになってしまった」。

受賞の知らせを聞いてから間もなく行われたインタビューで、メローは当惑しているようすでコメントしていた。「受賞するには若すぎるように思えます。発見から受賞までが、異様に短くはないでしょうか」。

生物は RNAi によって、体内の遺伝子発現を制御している。

LINDA A. CICERO / STANFORD NEWS / UPI NEWSPICTURES / NEWS.COM
UPI NEWSPICTURES / NEWS.COM