送付先： 北海道教育庁記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会、
熊本県内報道機関、大阪科学・大学記者クラブ

報道解禁日（日本時間）
新　　聞　12 月 14 日(木) 朝刊
その他媒体　12 月 14 日(木) 午前 1 時

PRESS RELEASE 2023/12/7

本件については、報道関係者向け説明会を開催します。詳細は p.7 をご覧ください。

マウスは進化の過程で遺伝子治療薬として働く RNA を獲得していたことを解明

～ヒトの遺伝病を治療できる人工 RNA の開発に期待～

ポイント

・マウスは自身の RNA を遺伝子治療薬のように使い多数の遺伝子変異を無毒化していることを発見。
・この RNA は遺伝子変異となる部分を mRNA に取り込まれないようにすることで無毒化を実現。
・この仕組みを利用してヒトの遺伝病の異常エクソンを長期に渡って無毒化することが可能。

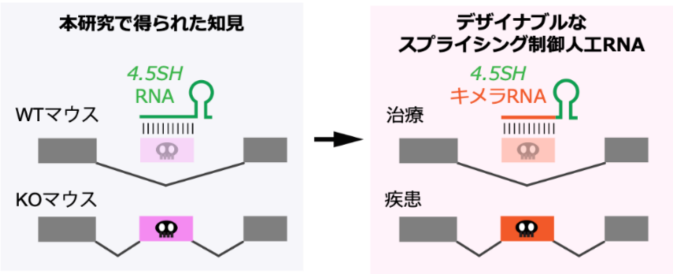
概要

北海道大学大学院薬学研究院の中川真一教授と摂南大学の芳本　玲講師らの研究グループは、発見以来 40 年以上、機能が不明だったマウスの RNA（*4.5SH* RNA）の、新たな役割を発見しました。

マウスのゲノム DNA には正常な mRNA*[1] を作る上で不具合となり得る配列が多数存在しています。それらが mRNA に取り込まれると致死性の遺伝病の原因となりますが、*4.5SH* RNA にはそれらを一括して無毒化する、解毒剤のような働きがありました。つまり、マウスは進化の過程で、いわば天然の遺伝子治療薬を獲得していたことになります。更に、*4.5SH* RNA は二つのモジュールから構成されていることも分かりました。一つは異常な配列を見つけるためのセンサーの役割を、もう一つは異常な配列が mRNA に取り込まれないようにするためのツールを連れてくる役割を果たしています。この発見は、このセンサー部分を変更することにより、特定の遺伝子変異のみを認識する新しい遺伝子治療薬を開発できる可能性を示唆しています。これが実現すれば、遺伝病を引き起こす変異を長期的に無毒化する新しい遺伝子治療の道が開かれるかもしれません。

なお、本研究成果は、日本時間 2023 年 12 月 14 日（木）午前 1 時公開の Molecular Cell 誌に掲載される予定です。

また、本研究成果についての報道関係者向け説明会を 2023 年 12 月 12 日（火）午後 1 時からオンラインで開催しますので、是非ご参加ください（詳細は p.7 をご覧ください）。



mRNA の情報はゲノム DNA に分断されて書き込まれており、それらがつなぎ合わされることで正常な mRNA が完成する。*4.5SH* RNA は、mRNA に取り込まれると不具合を起こす異常な配列（紫色）を認識し、mRNA への取り込みを防ぐことで無毒化する。この仕組みを応用すると、遺伝病の原因となる変異（橙色）の mRNA への取り込みを防ぐ遺伝子治療薬の作製が可能となる。

【背景】

ゲノム DNA に書き込まれた遺伝情報は mRNA へと転写され、この mRNA がさらにタンパク質に翻訳されることで、私たちの体の様々な機能を支えています。通常、mRNA の情報はゲノム DNA の中に分断して書き込まれており、それらが正確につなぎ合わされることで、初めて意味のある mRNA が作られます。この過程で誤った配列が取り込まれてしまうと、正しい mRNA が作られず、そのような異常が原因となる遺伝的な疾患も数多く知られています。

一般に、ゲノムの中にはレトロトランスポゾン＊2と呼ばれる動く遺伝子が存在し、進化の過程でゲノム DNA の様々な場所にそのコピーが挿入されています。マウスにおいては、特に SINE B1 と呼ばれるレトロトランスポゾンの配列が、非常に数多く挿入されています。奇妙なことに、SINE B1 の挿入配列の一部は、mRNA をつなぎ合わせる過程で誤って mRNA に取り込まれてしまうような目印を持っているにもかかわらず、実際にはほとんど取り込まれません。いわば、マウスは mRNA に取り込まれると遺伝病の原因となり得る配列を多数持っているにもかかわらず、何らかのメカニズムでそれを回避しているのです。いったいマウスはどのようにして、遺伝病にならずに健康でいられるのでしょうか。

【研究手法】

ゲノムから転写された RNA の中には、タンパク質に翻訳されずにそのまま RNA として機能するものが存在しており、それらは一括してノンコーディング RNA と呼ばれています。ヒトやマウスなどの生物からは数万種類のノンコーディング RNA が見つかっていますが、その多くは依然として役割や機能が不明であり、これを解き明かすことは分子生物学における大きな挑戦となっています。*4.5SH* RNA は、マウスやラット、ハムスターといった小型のげっ歯類にのみ見られるノンコーディング RNA で、1980 年に本邦の研究者である原田文夫博士によって配列が明らかにされましたが、その機能は 40 年以上もの間、不明のままでした。研究グループは、近年発展著しいゲノム編集技術を取り入れ、*4.5SH* RNA を含むゲノム領域が欠けているマウスを作製し、*4.5SH* RNA を持たないノックアウト（KO）マウスが着床直後に死んでしまうことを明らかにしました。また、*4.5SH* RNA は、mRNA をつなぎ合わせる際に必要な因子が濃縮している、核スペックルという領域に多く存在することから（図１）、mRNA のつなぎ合わせに異常が見られるかどうかを、RNA シークエンシングと呼ばれる手法で解析しました。

【研究成果】

4.5SH KO 細胞の RNA シークエンシングの結果から、KO マウスの mRNA には、野生型マウスの mRNA では決して見られない異常な配列が、多数取り込まれていることが分かりました（図２A)。これらの異常な配列は、取り込まれた mRNA に変異を導入し、その遺伝子の機能を破壊してしまいます。次に、これらの異常な配列に共通の性質があるかどうかを調べたところ、その多くが *4.5SH* RNA とペアを作る＊3ような配列をもつ、レトロトランスポゾン SINE B1 の挿入配列であることが分かりました（図２B)。SINE B1 は挿入される方向と部位によっては mRNA をつなぎ合わせる際に必要な配列を生じるため、*4.5SH* RNA が存在しない状況では、mRNA に取り込まれて遺伝病の原因となるような変異を導入してしまいます。ところが、*4.5SH* RNA はそのような配列を認識してペアを作り、mRNA への取り込みを強力に抑制することで、正常な mRNA ができるのを助けていました。つまり、マウスは致死性の遺伝病となるような異常配列を多数持っているものの、それらを一括して治療できる解毒剤のような遺伝子を進化の過程で獲得したために生きながらえることができた、ということになります。

さらに本研究では、*4.5SH* RNA が SINE B1 の挿入配列を排除する詳細な分子メカニズムを明らかにするために、分子生物学的な解析を行いました。その結果、*4.5SH* RNA は、SINE B1 の挿入配列を見分

けるセンサーのような役割を持つモジュールと、mRNA への取り込みを防ぐツールを連れてくるモジュールとに分かれていることが判明しました（図３）。非常に興味深いことに、このセンサー部分を別の配列と入れ替えることで、任意の配列の mRNA への取り込みを抑制する人工的なキメラ RNA 分子を作製可能であることも分かりました。

【今後への期待】

今回の研究によって、進化の過程で生まれた、遺伝病の原因となり得るレトロトランスポゾン由来の配列に対して、マウスがどのように対処してきたのか、その一端を明らかにすることができました。SINE B1 は、mRNA の中に取り込まれて致死性の変異を生み出し得る、大変危険な存在です。実際、類似の配列が mRNA に取り込まれることが原因となる、ヒトの遺伝病も複数知られています。この問題に対抗するために、マウスは、*4.5SH* RNA という特別な RNA を使っています。いわば、マウスは *4.5SH* RNA という遺伝子治療薬を自ら作り出すことで、遺伝病になるのを防いでいたのです。

研究グループは、この驚くべき自己防衛メカニズムを、ヒトの遺伝病治療に応用できるのではないかと期待しています。実際、異常配列を mRNA に取り込まれないようにすることで治療が可能な遺伝病が存在しており、現在、そのような活性を持つアンチセンス核酸と呼ばれる核酸医薬よる治療が注目を集めています。しかしながら、核酸医薬は合成にコストがかかるうえ、頻繁な維持投与が必要となり、患者さんへの負担も大きくなります。今回、研究グループが開発したキメラ RNA は遺伝子治療用のウイルスベクターを用いて細胞自身に作らせることが可能であり、アンチセンス核酸と比較して長期に渡る効果が期待できます。今後、動物モデルを用いて、我々のキメラ分子が個体レベルで遺伝性疾患の治療に使えるかどうかを検証してゆく予定です。

【謝辞】

本研究は、文部科学省学術変革領域研究(A)「非ドメイン型バイオポリマーの生物学」における研究課題「マウス変異体を用いた非ドメイン型 RNA の生理機能解析」（研究代表者：中川真一）、ならびに国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）橋渡し研究戦略的推進プログラムにおける研究開発課題「任意のエクソンのスキッピングを誘導する人工 RNA の開発」（シーズ A_北海道大学拠点_研究開発代表者：中川真一）の一環として行われました。

論文情報

論文名	*4.5SH* RNA counteracts deleterious exonization of *SINE B1* in mice（*4.5SH* RNA はマウスにおいて *SINE B1* の有害なエクソン化と拮抗している）
著者名	芳本　玲[1]、中山雄太[2]、野村郁子[2]、山本育子[2]、中川夢花[1]、田中茂幸[1]、栗原美寿々[2]、鈴木　雄[3]、小林武彦[3]、小塚-秦　裕子[4]、尾山大明[4]、水戸麻理[5]、岩崎信太郎[5,6]、山崎智弘[7]、廣瀬哲郎[7,8]、荒木喜美[9,10]、中川真一[2]（[1]摂南大学農学部応用生物科学科、[2]北海道大学大学院薬学研究院、[3]東京大学定量生命科学研究所、[4]東京大学医科学研究所、[5]理化学研究所開拓研究本部、[6]東京大学大学院新領域創成科学研究科、[7]大阪大学生命機能研究科、[8]大阪大学先導的学際研究機構、[9]熊本大学生命科学研究部附属健康長寿代謝制御研究センター、[10]熊本大学生命資源研究・支援センター）
雑誌名	Molecular Cell（分子生物学の専門誌）
ＤＯＩ	10.1016/j.molcel.2023.11.019
公表日	日本時間 2023 年 12 月 14 日（木）午前 1 時（米国東部時間 2023 年 12 月 13 日（水）午前 11 時）（オンライン公開）

お問い合わせ先

北海道大学大学院薬学研究院　教授　中川真一（なかがわしんいち）

ＦＡＸ　011-706-4988　メール　nakagawas@pharm.hokudai.ac.jp

ＵＲＬ　https://sites.google.com/rnabiol.com/home

配信元

北海道大学社会共創部広報課（〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目）

ＴＥＬ　011-706-2610　ＦＡＸ　011-706-2092　メール　jp-press@general.hokudai.ac.jp

摂南大学　学校法人常翔学園広報室（〒535-8585 大阪市旭区大宮 5-16-1）

ＴＥＬ　06-6954-4026　メール　Koho@josho.ac.jp

熊本大学総務部総務課広報戦略室（〒860-8555 熊本市中央区黒髪 2 丁目 39 番 1 号）

ＴＥＬ　096-342-3269　ＦＡＸ　096-342-3110　メール　sos-koho@jimu.kumamoto-u.ac.jp

東京大学医科学研究所プロジェクトコーディネーター室（広報）（〒108-8639 港区白金台 4-6-1）

ＴＥＬ　090-9832-9760　ＦＡＸ　03-5449-5496　メール　koho@ims.u-tokyo.ac.jp

理化学研究所広報室報道担当（〒351-0198 埼玉県和光市広沢 2-1）

ＴＥＬ　050-3495-0247　メール　ex-press@ml.riken.jp

【参考図】

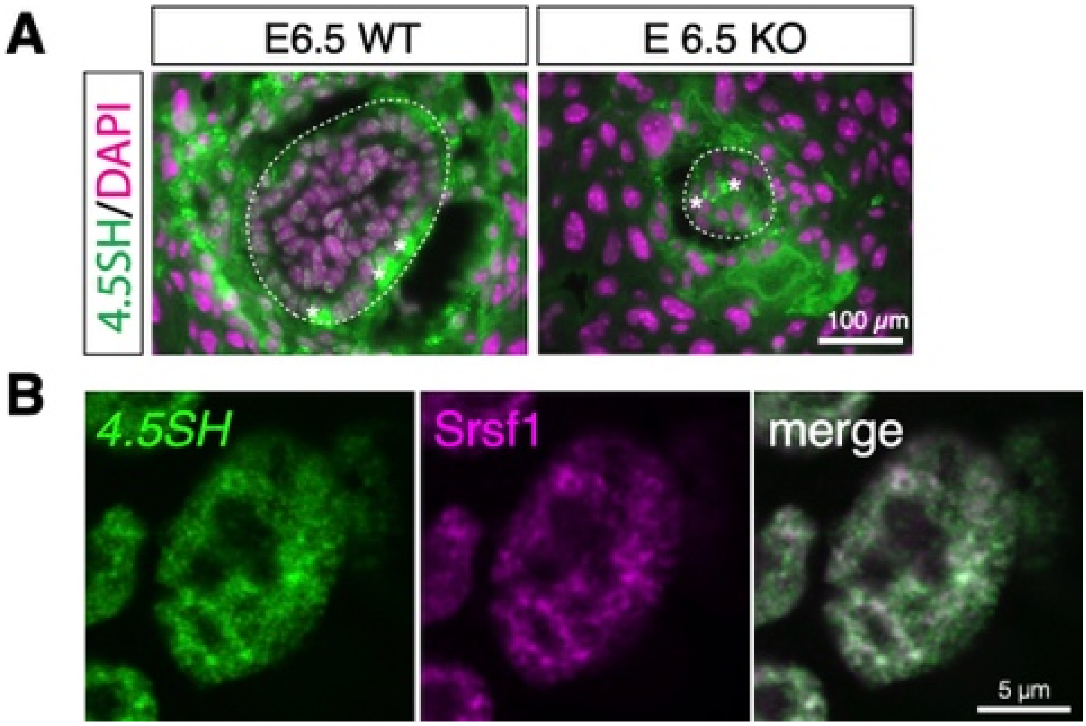


図 1. *4.5SH* KO マウスの発現と表現型。（A）*4.5SH* KO マウスの表現型。胎生 6.5 日（E6.5）目には野生型（WT)と比較すると胚の発育が著しく遅れ、致死となる。点線は胚の外縁。星印は自家蛍光のシグナルを示す。（B）ES 細胞における *4.5SH* RNA の局在を in situ ハイブリダイゼーションで可視化したもの（緑）。mRNA をつなぎ合わせる過程に関わる Srsf1（紫）が局在する核スペックルへの局在が観察される。

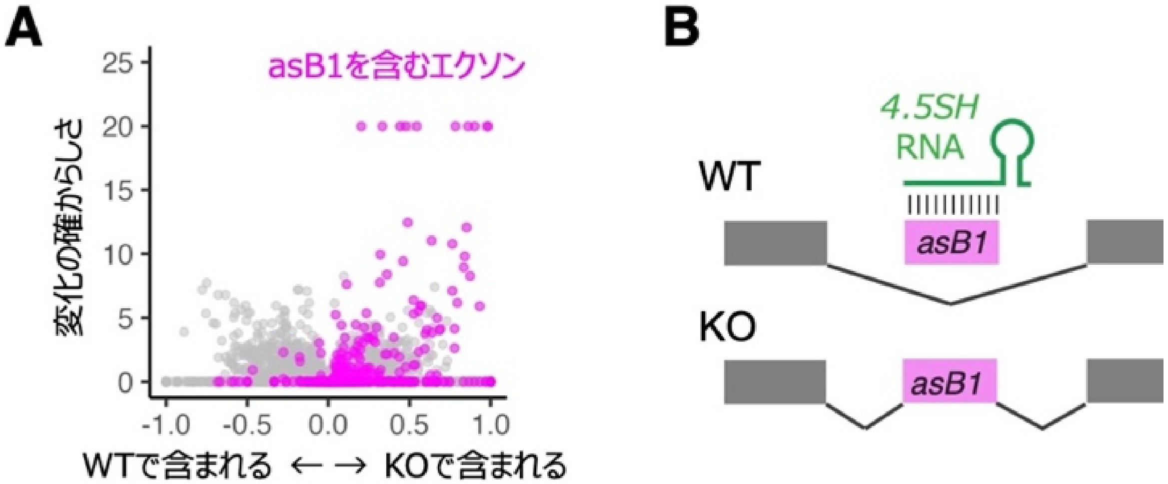


図 2. *4.5SH* KO 細胞での mRNA のつなぎ合わせの異常。（A）*4.5SH* KO 細胞で mRNA に取り込まれた異常配列のプロット。KO 細胞では野生型（WT）で見られない配列が多数 mRNA に取り込まれておりその多くは SINE B1 が逆方向に挿入された配列（asB1）を持っている。（B） *4.5SH* KO 細胞で見られる mRNA のつなぎ合わせの異常。*4.5SH* は asB1 とペアを形成し、mRNA への取り込みを強力に抑制する。asB1 の多くは致死性の変異を導入するため、*4.5SH* RNA の KO マウスは致死となる。

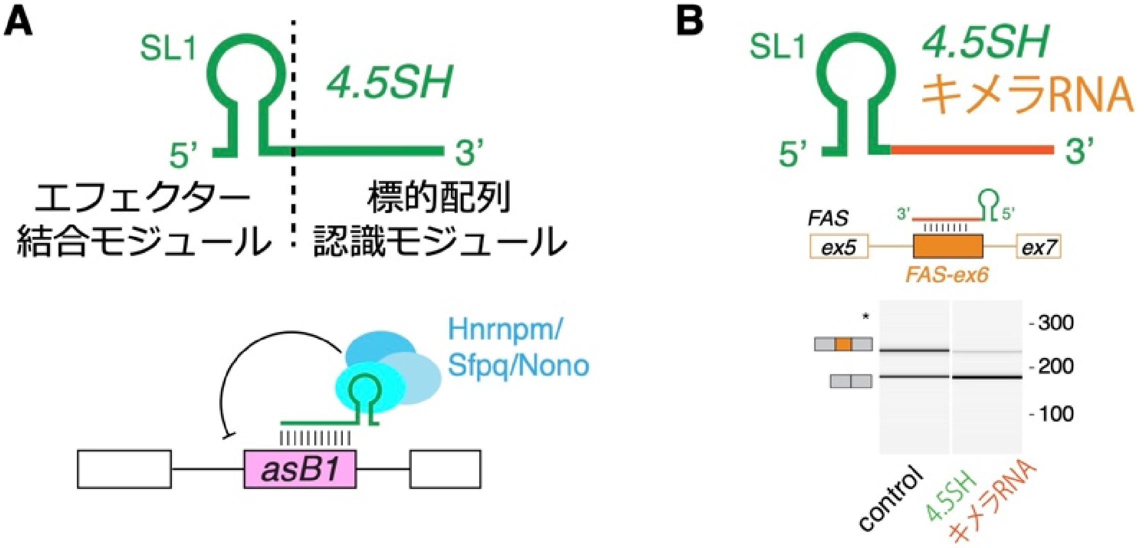


図 3. *4.5SH* RNA のモジュール構造と mRNA への異常配列の取り込みを防ぐキメラ分子。(A) *4.5SH* RNA のモジュール構造。5'側に存在するステムループ構造は mRNA のつなぎ合わせを阻害するツールとして働く Hnrnpm、Sfpq、Nono などの分子と結合し、3'側は標的エクソンを認識してペアを形成する。(B) 任意のエクソンのスキッピングを誘導する人工キメラ分子の作製例。*4.5SH* RNA の標的認識配列を任意のエクソンの相補的な配列に置き換えることでエクソンスキッピングを誘導するキメラ RNA を作製できる。

【用語解説】

＊1 mRNA … タンパク質を作るための情報を運ぶ分子。ゲノム DNA から転写されて作られる。mRNA となる部分はゲノム DNA 上では分断して存在しており、それらがつなぎ合わされることで成熟した mRNA が作られる。

＊2 レトロトランスポゾン … ヒトのゲノムの中を飛び回ることができる特別な配列の一つ。レトロトランスポゾンが飛び回ることで、時には我々の遺伝物質に変化をもたらし、進化や遺伝病の原因となることがある。SINE B1 はげっ歯類で特にコピー数を増やしたレトロトランスポゾンであり、マウスでは実にゲノムの 1 割以上を占め、イントロンにアンチセンス方向[*4] に挿入された配列は異常なエクソンとして認識されやすいという性質を持つ。

＊3 ペアを作る配列 … RNA の鎖は、A（アデニン)、U（ウラシル)、C（シトシン)、G（グアニン）という 4 種類の「文字」から成り立つ。これらの文字は特定のルールに従ってペアを作ることができる。例えば、A は U とペアを作り、C は G とペアを作る。つまり、RNA の一本の鎖に対して、相補的な配列を持つ鎖は、ペアを作ることができる。

＊4 アンチセンス方向 … 二本の RNA の鎖がペアを作っているとき、片方の鎖をセンス鎖、ペアを作る「相補的な」配列を持つ鎖をアンチセンスと呼ぶ。例えば、AUCG という配列がセンス方向に挿入された場合は AUCG という鎖は、A（アデニン)、U（ウラシル)、C（シトシン)、G（グアニン）という 4 種類の「文字」から成り立つ。これらの文字は特定のルールに従ってペアを作ることができる。例えば、A は U とペアを作り、C は G とペアを作る。つまり、RNA の一本の鎖に対して、相補的な配列を持つ鎖は、ペアを作ることができる。

【報道関係者向け説明会】

本研究成果についての報道関係者向け説明会を、以下のとおり開催します。是非ご参加ください。

日　時	2023 年 12 月 12 日（火）13 時 00 分
場　所	Zoom によるオンライン開催
説明者	中川真一（北海道大学大学院薬学研究院　教授） 芳本　玲（摂南大学農学部応用生物科学科　講師）
申　込	当日、13 時になりましたら下記 URL より、Zoom ミーティングへアクセスをお願いいたします。 https://zoom.us/j/92463138156?pwd=b1lMdVh3RERFeFA5VU1EeTRncXFnQT09 ミーティング ID：924 6313 8156 パスコード：949494