

DNA/RNA編集研究の新たな眺望

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/46610

北陸支部企画：『DNA/RNA 編集研究の新たな眺望』の『緒言』

村松正道（金沢大学医薬保健学総合研究域医学系）

飯笹久（島根大学医学部微生物学講座）

RNA 編集現象は、ゲノム上の遺伝情報が RNA レベルで塩基置換、挿入、欠失などにより、配列が書き換えられる現象である。この現象は 1980 年代にトリパノゾーマのミトコンドリア遺伝子で確認されて以来、植物も含めて様々な真核生物で確認されている。ほ乳類では APOBEC1 や ADAR が行う RNA 編集が知られているが、それらのファミリーメンバーには DNA を標的にするものが含まれる。近年、ゲノム解析やトランスクリプトーム解析の急速な進歩と相まって、DNA/RNA 編集研究は新次元の展開を見せている。本特集号では、RNA 編集現象、APOBEC、ADAR について、8 人の研究者に最新のトピックを紹介していただいた。

DNA/RNA 脱アミノ化酵素は、DNA や RNA 内にあるシトシンやアデノシンのアミノ基を酸素分子に換える核酸修飾酵素（これをデアミナーゼと呼ぶ）である。ほ乳類では、シトシンを触媒する APOBEC ファミリーとアデノシンを触媒する ADAR

ファミリーより構成され、これら2者はデアミナーゼスーパーファミリーを形成している（図1、2参照）。このスーパーファミリーの共通する構造上の特性は、Zn フィンガーからなるデアミナーゼモチーフを持つことであるが、ファミリー内にはデアミナーゼ活性が確認されていないものもある。

APOBECファミリーは、ヒトでは11種類が知られており、H-X-E-X(23-25)-P-C-X(2-4)-Cのアミノ酸配列からなるシチジンデアミナーゼモチーフを1つないし2つ持つことを共通の生化学的特徴としている（図1）。ファミリー名の由来となった APOBEC1 (Apolipoprotein B100 RNA editing catalytic subunit-1) は、最初に単離されたファミリーメンバーであり⁽¹⁾、ほ乳類で RNA 編集を行う酵素として最も研究が進んでいるデアミナーゼの一つである。APOBEC1 は小腸や肝臓において Apolipoprotein B の mRNA 中のシトシンをウラシルに変換する事で、in-frame stop codon を作り、本来 ApoB100 タンパクをコードする mRNA を、ApoB48 タンパクをコードする mRNA に変換する。ApoB100 と ApoB48 タンパクは、脂質の輸送においてそれぞれ異なる役割を担うので、APOBEC1 は一つの mRNA から2種類の機能の異なるタンパクを作り出すと言えよ

う。AID は、APOBEC1 に次いで単離されたデアミナーゼで、抗体遺伝子座で起こるクラススイッチ組換え、somatic hypermutation, gene conversion という遺伝子改編現象を担う事が知られている⁽²⁾。AID の起こす遺伝子改編現象は、抗体分子の多様化や抗原親和性成熟につながり、獲得免疫の要と考えられている。

APOBEC2 は、筋組織に局限した発現パターンを示す APOBEC タンパク質で、筋組織の発生や構築に関わることが示唆されているが、その分子機構はほとんどわかっていない。また APOBEC4 についても mRNA 発現が精巣で確認されているものの機能は不明である⁽¹⁾。APOBEC3 は、ウイルス DNA を標的とし抗ウイルス効果を発揮する自然免疫効果分子である。その標的ウイルスに HIV-1 や発がんウイルスであるパピローマウイルスが含まれることや、がんゲノムの進展との関わりが示唆されていることより⁽³⁾、現在、最も注目されている APOBEC タンパク質といえる。本特集では、5 人の研究者より、抗ウイルス活性、構造、進化、病態、発がんなどの見地から、APOBEC 3 研究の面白さを概説していただいた（村松、高折、佐藤、宮澤、都築の総説を参照）。

一方、ADAR ファミリーは、ヒトでは少なくとも ADAR1~3 の 3 種類が確認されて

いる。ADAR ファミリーは総じて APOBEC タンパク質より遥かに大きく、一つ以上の 2 本鎖 RNA 結合ドメインと 1 つのデアミナーゼドメインを持つ⁽⁴⁾ (図 2)。

ADAR1 は、Z-DNA 結合ドメインを 2 つ持つ ADAR1p150 と、1 つ持つ ADAR1p110 があり、両者は同じ遺伝子座から転写開始点の違いにより作られる。ADAR1 は全身の組織で発現しているが、ADAR1p150 と ADAR1p110 はそれぞれ異なる細胞内局在をとる。ADAR1p150 の発現はインターフェロン- α 、 β (I 型 IFN) によって誘導されるが、最近 ADAR1 は I 型 IFN シグナルの抑制因子であることが明らかとなった。さらに、ADAR1 は、microRNA 前駆体と結合し、その産生を制御する。

ADAR2 は、神経組織に強く発現し、AMPA 型グルタミン酸受容体を構成するサブユニットの 1 つ GluA2 に RNA 編集を引き起こす。ADAR2 は、神経に発現する様々な RNA を基質とするが、近年筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患や、プラダー・ウィーリー症候群を含む精神疾患との関連性が指摘されている。

ADAR3 は神経組織に限局して発現し、他の ADAR と異なりデアミナーゼ活性を持っていない。また、N 末端にアルギニン (R) リッチな R-ドメインを持ち一本鎖 RNA と結合するが、ADAR3 の生理的意義はよくわかってない。

本特集では、2人の研究者より、免疫疾患、癌、microRNA 制御、筋萎縮性側索硬化症を中心とした神経疾患などの見地から、ADAR について執筆いただいた（飯笹と山下の総説を参照）。

一方、ADAR や APOBEC とは全く異なる RNA 編集機構が、植物に存在することが報告されている。植物の RNA 編集については、シチジンデアミナーゼ様の配列 DYW ドメインを含む PRP (pentatricopeptide repeat) タンパク質について、竹中先生に執筆いただいた。

本特集号により RNA 編集現象と DNA/RNA 編集研究の面白みが、『生化学』読者に伝わる事を切に願っている。

1), **Smith** HC, Bennett RP, Kizilyer A, McDougall WM, Prohaska KM. (2012) *Semin Cell Dev Biol.* 23, 258-268.

2), **Muramatsu** M, Kinoshita K, Fagarasan S, Yamada S, Shinkai Y, Honjo T. (2000) *Cell.* 102,553-563.

3), Harris RS, Dudley JP. (2015). *Virology*. 479-480, 131-145.

4). **Nishikura K.** (2016) *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016,,17, 83-96.

図1

ヒトAPOBECファミリー

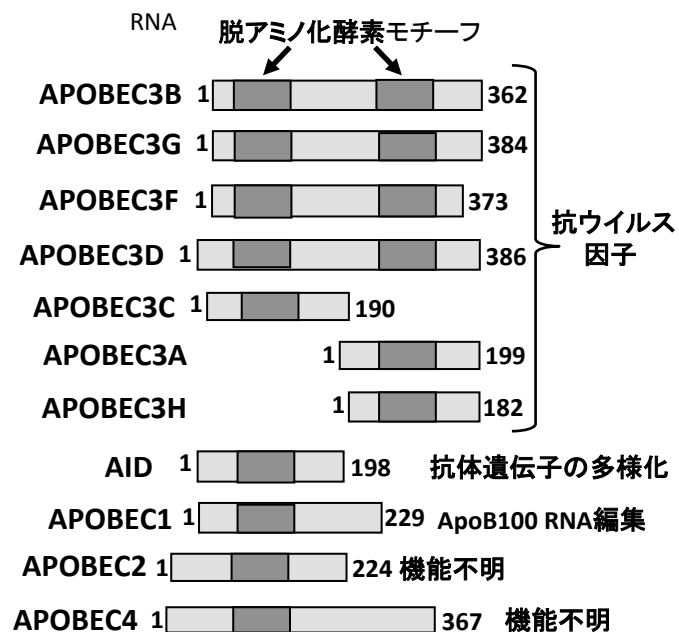
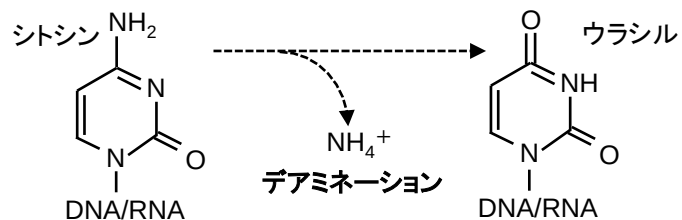


図2

ヒトアデノシン脱アミノ化酵素ファミリー

