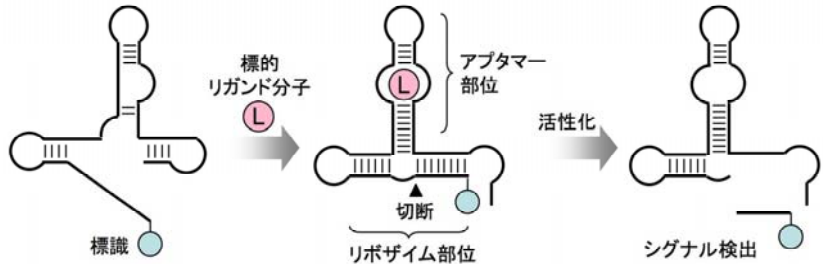


ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

大項目	1. 生体機能関連化学
中項目	1-4. ナノバイオテクノロジー
小項目	1-4-6. リボザイム

**概要（200字以内）**

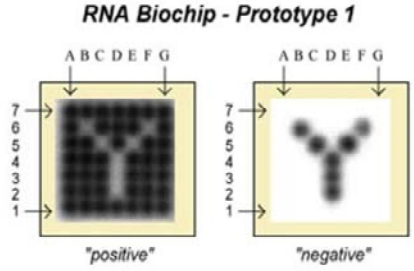
近年、触媒活性をもつ RNA いわゆるボザイムを用いて人工センサー分子を創成する試みが注目を浴びている。例えば、センサー部位にタンパク質や小分子に結合する RNA アプタマーを組み込んだ RNA 切断機能を有するリボザイムを作成し、標的分子が存在するとその結合によりリボザイムが活性化（図1）もしくは不活性化するような機能を持たせることで、生体センサーとして活用する試みである。興味深いことに、これと同様のセンサー分子が、実際に生体内でも機能していることがこの数年の研究で明らかとなり、この研究分野が近年さらに注目を浴びるようになった。



**図1**：標識されたシグナルを検出することで、標的リガンド分子の有無を検出できる。アプタマー部位は任意のリガンド結合機能をもつアプタマーに改変可能。リボザイムも切断活性種だけでなく、連結活性種等、様々なリボザイムに応用可能。

**現状と最前線**

**現状**：センサー型リボザイムの創成は、米国イエール大学の R. Breaker らにより、歴史的には始まった。歴史的には、ハンマーヘッドリボザイムのステム部分に抗 ATP アプタマー分子を組み込み、ATP の結合によりリボザイムの構造安定化を起こすアロステリック機能を持ち込んだことから出発する。その後、Breaker および Ellington らがこのコンセプトを拡張し、RNA アプタマー分子をセレクションで進化させることで、タンパク質や小分子に応答するセンサーリボザイムの創製に成功した。Breaker らは、このセンサー-RNA 触媒をチップ上に乗せることで（図2）、様々な分子をチップ状で解析できる RNA bio-chip を作り上げた。



**図2**：RNA の 3' 末端をチオール修飾し、チップ状にセンサーリボザイムを固定化した。「positive」では、それぞれの与えられたリガンドに反応して切断が起きると黒くなり（この系では放射線での検出）、反応しないと白くなっている。「negative」ではその逆になっている。

## 最前線

Breaker らの成功を目にした多くの核酸化学者が、そのアイデアをもとに様々なセンサー分子の設計に挑んでいる。例えば、DNA 触媒にセンサー機能を組み込むことでより化学的な安定なシステムが設計されている。また、核酸コンピューターに応用することで、従来の DNA コンピューター系では困難な計算も可能な系が設計されている。チップ上に固定化されたセンサーリボザイム同様、これらも将来ナノバイオロジーへの展開が期待されている。

一方で、現在最先端ともいえる関連研究は、細胞内で発見されたリボスイッチと呼ばれるセンサー分子である。リボスイッチは、ビタミン (TPP)、アミノ酸 (リシン)、糖 (6-リン酸化 GlcN) (いずれも図3に示した) の合成酵素の翻訳発現量を調製する機能をもったアプタマー分子が、その mRNA の上流に存在することがまずわかった。さらにその3次元構造も近年次々解明され、リボスイッチがどのような構造変化を伴うのかも徐々に分子レベルでわかってきた。また、最近になり、代謝小分子に結合するアプタマーが隣接するリボザイム機能の発現を制御する系も発見され、これまで人工的に創製されてきたセンサーリボザイムが生体内に存在することが明らかとなった。

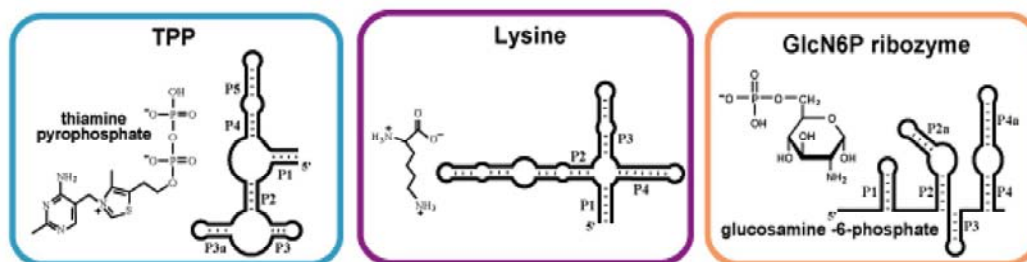


図3：天然から発見されたリボスイッチの例。左から、TPP (ビタミンB1)、リシン、6-リン酸化アミノグルコース (GlcN6P) により遺伝子発現が抑制される機能を担ったリボスイッチを示している。Breaker らは、リボスイッチ探索をバイオインフォマティクスでまず行い、それを実際に実験的に証明した。

### 参考文献：

“The power of riboswitches” Barrick, J. E.; Breaker, R. R.; *Scientific American* **2007** Jan; 296(1) 50-7.

“Tandem riboswitch architectures exhibit complex gene control functions” Sudarsan, N. *et al.*; *Science* **2006** Oct 13; 314(5797): 300-4.

### 将来予測と方向性

- ・ 5～10年後までに解決・実現が望まれる課題

未だセンサーリボザイムの実用化は達成されていない。その達成には、標的分子をより高い特異性で認識し、且つ高い感度をもつ RNA 分子の設計が必要となる。これらのことは、生体内で発見されたリボスイッチからそのヒントが得られるかもしれない。そのためにも、構造を含めた天然リボスイッチの機能解明がまず望まれる。その上で、そこから得た知見から、よりスマートなセンサーリボザイムを設計し、ナノバイオロジーへの応用を探る必要性があるだろう。

### キーワード

リボスイッチ、アプタマー、アロステリック、センサーリボザイム

(執筆： 菅 裕明 )