

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	1-15. 生体有機化学
小項目	1-15-2. リボザイム

#### 概要（200字以内）

リボザイムは天然に存在する“機能的核酸”として注目されており、物理化学的アプローチによる機能解明と、テクノロジーへの利用が主な研究課題になっている。最近の研究によって、リボザイム構造に関する知見は増えたが、そのダイナミクスや他分子との結合に関する情報は不足している。また、リボザイムを使ったテクノロジーを実用化するため、酵素活性の制御方法や細胞利用に向けた研究が重要になると思われる。

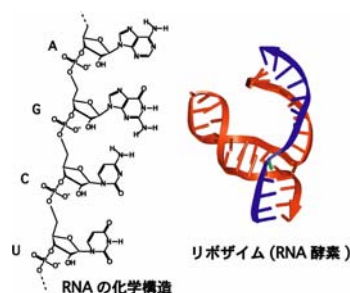


図 リボザイムの高次構造

#### 現状と最前線

##### 1) リボザイム (RNA 酵素) の構造と機能の解明

21世紀に入りリボザイムの高解像度の構造解析が飛躍的に進み、長鎖のハンマーヘッドリボザイム、ヘアピンリボザイム、HDV リボザイム、そして、アミノ酸連結反応を触媒すると考えられているリボソーム RNA の高次構造が相次いで解明された。しかし、結晶構造から期待される反応メカニズムが、インビトロ実験や分子シミュレーション計算の結果と対応しないという報告も最近多く見られる。今後は、その理由の一つとして考えられている RNA のダイナミクスを解明する研究 (NMR、分子シミュレーション、一分子測定、分光測定や化学修飾法などによるアプローチ) が重要になるであろう。さらに、リボザイムの高次構造のフォールディングと、酵素反応メカニズムを分子レベルで解明するために、RNA と金属イオンやポリアミン、さらに水分子との結合に関する定量的な知見も不可欠であると思われる。

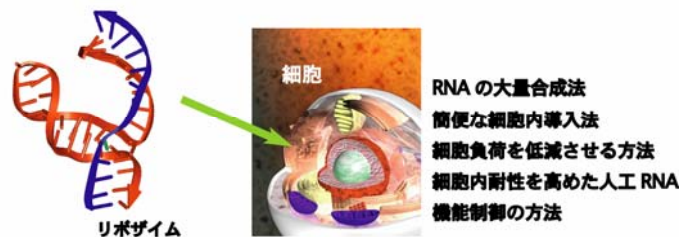
##### 2) 様々な反応を触媒するリボザイムの取得

インビトロ選択法によって、天然に存在しない酵素活性を有するリボザイムを取得する試みが行われている。しかしこの数年、RNA 切断、RNA の連結、アミノ酸の連結、Diels-Alder 反応を触媒するもの以外の報告はあまり見られない。一方で、既存のリボザイムの塩基配列を変えて、酵素活性を制御できる高機能化リボザイムの開発も注目されており、今後は、リボザイム反応のバリエーションを増やす研究とともに、リボザイム活性の人工的な制御法に関する研究も重要になると思われる。

### 3) テクノロジーへの利用

テクノロジー利用を目指して、リボザイムの細胞利用も盛んに行われるようになった。この数年の間に、リボザイムを使った実用性のあるガン治療やウイルス遺伝子の発現制御が報告されるようになった。さらに実用化に向けて、簡便で高効率なリボザイムの細胞導入法の開発や、細胞内での RNA の化学安定性を高めたり細胞負荷が小さな人工 RNA 分子の開発が必要とされている。また、リボザイムを作るための RNA の安価な大量合成法の確立も望まれる。

最近、原核細胞や真核細胞で発現する RNA の中で、リボザイム活性を有したリボスイッチ（特定の代謝産物に反応して遺伝子発現を制御する RNA 配列）の存在が知られるようになった。この遺伝子発現の制御は、代謝産物の結合によって誘起される RNA の構造変化によるもので、この現象を利用して、特定分子に反応して細胞の遺伝子発現を人工的に ON-OFF する方法が報告されている。今後は、自然界に存在するリボザイム活性をもつリボスイッチの探索と、その構造と機能の関係が明らかにされていくものと思われる。このようなリボザイムの実用化研究では、その利用対象が細胞である場合が多い。このため、細胞内におけるリボザイム活性を簡便に評価できる実験システムの開発も急務である。



参考文献) 杉本直己 著、遺伝子化学 (化学同人)、2002 年

図 リボザイムを細胞利用するための課題

### 将来予測と方向性

#### ・ 5 年後までに解決・実現が望まれる課題

- RNA とカチオン性分子、および水分子の結合に関する定量的な知見
- リボザイムや RNA の高次構造のダイナミックスの影響に関する知見
- リボザイム活性をもつリボスイッチの探索と、その構造と機能の関係の解明
- 細胞内部でのリボザイム活性の簡便な評価法の確立

#### ・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題

- リボザイム反応の全反応段階に対する分子シミュレーションの成功
- リボザイムの酵素活性を利用した高感度バイオセンサーの実用化
- 細胞でも高い活性を維持する機能制御型リボザイムの開発と実用化

### キーワード

リボザイム、ダイナミックス、細胞、リボスイッチ、バイオセンサー

(執筆者：杉本 直己)