

RNAの 機能解明と医療応用

最新の解析戦略と機能性RNAの知見から、
RNA異常と疾患の関わり、RNA医薬・診断への応用まで

序 林崎良英, 安田 純

概論

RNA 新大陸とその臨床的意義 林崎良英, 安田 純 16 (1474)
はじめに：RNA 新大陸とは何か／本書の構成と内容／おわりに：技術革新がもたらす新たな医療

第1章 哺乳類トランスクリプトーム解析とRNA新大陸

1. **マウストランスクリプトーム総論** 古野正朗 23 (1481)
1.マウス完全長 cDNA 配列の解析 2.多様な発現調節様式 3.noncoding RNA
2. **ENCODE プロジェクトとゲノムネットワークプロジェクトの展望** 鈴木貴紘, 河合 純 28 (1486)
1.ゲノムネットワークプロジェクトと ENCODE プロジェクトの概要 2.ENCODE プロジェクト・ゲノムネットワークプロジェクトにおけるトランスクリプトーム解析
3. **RNA 研究から見えてきた転写制御ネットワーク** 窪崎敦隆, 鈴木治和 34 (1492)
1.コード RNA の発現情報を用いた転写制御ネットワークの描写 2.non-coding RNA による転写制御 3.今後の転写制御ネットワーク研究を支える解析技術
4. **CAGE (cap analysis of gene expression) 法** 森田良治 40 (1498)
1.CAGE 法の原理 2.転写開始点の多様性
5. **次世代シーケンサーによるRNA研究の新展開** 前田倫広 46 (1504)
1.次世代シーケンサーの原理 2.次世代シーケンサーの利用範囲 3.次世代シーケンサーにおける今後の課題

6. **タンパク質-RNA相互作用の解析技術** 金森 睦 52 (1510)
 1.タンパク質-RNA相互作用を検出する生化学的手法 2.スリーハイブリッドアッセイ法 (three-hybrid assay screen) 3.免疫沈降産物のマイクロアレイによる解析 4.CLIP (ultra-violet cross-linking and immunoprecipitation) 法

第2章 機能性RNAの生理学

1. **miRNA 概論：最近の知見** 安田 純 57 (1515)
 1.miRNAとは 2.イントロンとmiRNA 3.miRNAの進化 4.miRNAの機能についての最近の知見：翻訳抑制or翻訳促進? 5.幹細胞でのmiRNAプロセッシング：Lin-28によるlet-7のプロセッシング阻害
2. **miRNA と siRNA の生化学** 泊 幸秀 63 (1521)
 1.siRNA経路 2.miRNA経路
3. **RNA ヘリカーゼが媒介する miRNA と rRNA 生成** 山形 薫, 藤山沙理, 福田 亨, 加藤茂明 69 (1527)
 1.RNAヘリカーゼの多様な分子機能 2.RNAヘリカーゼ p68 と p72 3.RNAヘリカーゼ遺伝子欠損マウスの作出と解析 4.RNAヘリカーゼとmiRNA 5.RNAヘリカーゼとrRNA
4. **宿主/病原体相互作用**
 —RNA波：HIV-1とmiRNA遺伝子によるプロモーター干渉 藤井陽一 76 (1534)
 1.哺乳動物でのRNA干渉の発見：プロモーター干渉の証明 2.レトロトランスポゾンからの贈り物：miRNA遺伝子の発見 3.理論生物学の本格化：アルゴリズムと実験
5. **piRNA と Piwi の生殖系列細胞における機能** 渡部聡朗 83 (1541)
 1.Piwiタンパク質とpiRNA 2.Piwi subfamilyタンパク質とpiRNAの機能
6. **X染色体不活性化を制御する Functional Non-coding 遺伝子** 小川裕也, Jeannie T. Lee 88 (1546)
 1.X染色体不活性化とnon-coding遺伝子 2.アンチセンス遺伝子 *Tsix* による *Xist* 発現制御 3.X染色体不活性化における *Xist* RNAの役割
7. **核内 mRNA 型 non-coding RNA** 中川真一 94 (1552)
 1.「非特異的」な核内mRNA型non-coding RNA 2.機能がよくわかっている核内mRNA型non-coding RNA 3.核内コンパートメントを形成すると思われるmRNA型non-coding RNA 4.核内繫留のメカニズム 5.そのほかの核内mRNA型non-coding RNA
8. **神経幹細胞の生物学と non-coding RNA** 梶谷史郎 99 (1557)
 1.神経幹細胞の自己複製に関わるnon-coding RNA 2.神経幹細胞の移動のメカニズムとnon-coding RNA 3.神経幹細胞の細胞運命決定のメカニズムとnon-coding RNA 4.神経幹細胞から分化した細胞の成熟過程とnon-coding RNA

9. miRNAとエピジェネティクス

- 渡邊すぎ子, 赤星慎一, 渡邊丈久, 中尾光善 104 (1562)
1. エピジェネティクス機構の miRNA による制御 2. miRNA 発現のエピジェネティクス制御

10. パラミューテーションと RNA

- RNA は遺伝情報物質となり得るか 川野光興 111 (1569)
1. 植物におけるパラミューテーション 2. マウスにおけるパラミューテーション 3. パラミューテーションの分子メカニズム 4. パラミューテーションの生物学的意義

11. 海外で進む重要研究課題

Short Articles

I miRNA アトラス

- 高橋由香里 118 (1576)

1. miRNA expression atlas

II 神経系と miRNA

- 長谷川由紀 120 (1578)

1. 神経系の発達における miRNAs 2. miRNA と神経疾患

III 免疫系と血液系の miRNA

- 外丸靖浩 122 (1580)

1. 造血幹細胞分化における miRNA の役割

IV 循環器系と miRNA

- 安藤吉成 124 (1582)

1. miRNA による MHC 遺伝子発現制御

V non-coding RNA 発現による 下流プロモーターの抑制

- 前野恵美 126 (1584)

1. lncRNA によるプロモーター抑制機構

VI ヒト超速進化 RNA と脳機能

- 於保祐子 128 (1586)

1. ヒトとチンパンジーのゲノムの違い 2. ヒトで超速進化を示す non-coding RNA 3. 脳機能のトレードオフ

VII RNA 修飾についての最新知見

- RNA による RNA 修飾の制御 花見健志, 伊藤昌可 130 (1588)

1. リボスイッチによる Queuosine 生合成の制御

第3章 RNAからみた疾病

1. スプライシング機構異常と網膜色素変性 佐藤 肇 132 (1590)

1. 網膜色素変性 2. 網膜色素変性と pre-mRNA スプライシング遺伝子 3. スプライシング機構 4. 網膜変性が生じるメカニズム 5. 無症候性キャリア 6. 自験例 7. pre-mRNA スプライシング遺伝子変異による網膜色素変性の頻度

2. 筋強直性ジストロフィー発症に関わる RNA 結合タンパク質ファミリーの新しい機能 大西 隼, 石浦章一 138 (1596)

1. DM におけるスプライシング異常 2. DM 発症メカニズムの謎 3. MBNL ファミリー 4. CELF ファミリー 5. MBNL と CELF の拮抗関係 6. DM における MBNL と CELF の発現量 7. MBNL1 の相互作用タンパク質と細胞内動態

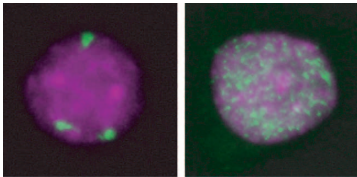
- 3. ミトコンドリア病における RNA** 後藤雄一 144 (1602)
 1.ミトコンドリア病とは 2.mtDNA の構造と機能—概観 3.mtDNA の複製・転写システムとその破綻 4.ミトコンドリア内翻訳における RNA とその異常
- 4. インプリンティングと non-coding RNA** 木住野達也 150 (1608)
 1.インプリンティングドメインにおける ncRNA 2.ncRNA によるインプリンティング制御メカニズム
- 5. RNA 編集と関連する疾患** 河原行郎, 西倉和子 156 (1614)
 1.RNA 編集のしくみ 2.皮膚疾患 DSH と *ADAR1* 遺伝子変異 3.神経変性疾患 ALS に認められる RNA 編集異常 4.セロトニン 5-HT_{2c} 受容体の RNA 編集と精神疾患
- 6. 癌の発生と進展過程に関わる miRNA の異常**
 田口 歩, 高橋 隆 163 (1621)
 1.miRNA と癌
- 7. テロメラーゼと癌**
 —テロメラーゼの新たな機能 古内美穂, 増富健吉 169 (1627)
 1.telomere terminal transferase から reverse transcriptase へ 2.reverse transcriptase 触媒サブユニットの同定 3.テロメラーゼと癌: 古典的モデルと癌 4.テロメラーゼと癌: 新たな流れと癌 5.RNA 研究とテロメラーゼ

第4章 医療応用をめざす RNA 研究

- 1. miRNA 発現プロファイル解析による癌の診断への応用**
 秋山好光, 湯浅保仁 173 (1631)
 1.マイクロアレイによる miRNA 発現プロファイルの解析 2.癌における miRNA 発現異常の意義 3.miRNA 発現のエピジェネティックな制御 4.パラフィン包埋検体をを用いた miRNA 発現解析
- 2. スプライソスタチン**
 —スプライシング阻害剤の発見とその生理作用 吉田 稔 179 (1637)
 1.FR901464 の発見 2.標的分子の探索—ケミカルバイオロジー手法の適用 3.スプライシングの分子機構と SF3b 複合体 4.スプライソスタチン A による pre-mRNA の蓄積 5.スプライソスタチン A 処理によるイントロン配列の翻訳 6.SF3b は pre-mRNA 核内保持因子か? 7.新しい抗癌剤の標的としてのスプライソソーム
- 3. 転写後制御を標的とした遺伝子疾患治療**
 —異常 mRNA から正常なタンパク質を合成させる低分子化合物
 稲田利文 186 (1644)
 1.細胞内異常 mRNA と品質管理機構 2.遺伝病の治療戦略 I : 遺伝子治療 3.遺伝病の治療戦略 II : 低分子化合物による発現制御 4.感染症治療の標的としての転写後制御 5.転写後制御を標的にした創薬の展望

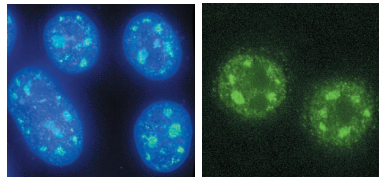
4. **RNA医薬** 金 玲, 藤原将寿, 中村義一 193 (1651)
1. アンチセンス医薬 2. RNA 干渉 (RNAi) 医薬 3. アプタマー医薬
5. **米国におけるRNAアプタマーによる創薬の現状** 西村純一 199 (1657)
1. アプタマー創薬 2. 米国における RNA アプタマー医薬の開発状況 3. アプタマー医薬の特徴と可能性
6. **RNA医薬の特許動向** 中登俊幸, 平林加壽子 205 (1663)
1. RNA 医薬に関連する特許出願 2. siRNA 関連基本特許の審査, 登録状況 3. RNAi 医薬ビジネスの展開と特許
7. **RNAの合成と創薬** 増田博文, 矢野純一 210 (1668)
1. RNA 化学合成における 2'-水酸基保護基の重要性 2. 汎用されている TBDMS 基 3. 新しい 2'-水酸基保護基 (CEM 基) の開発 4. RNA 110mer の化学合成 5. 合成 RNA 110mer の分析 6. RNA 110mer の生物活性
- **索引** 216 (1674)

表紙写真・図解説



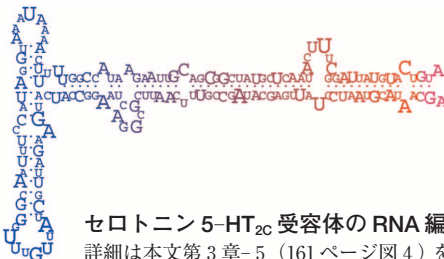
核内 mRNA 型 non-coding RNA の局在パターン

詳細は巻頭カラー図 4, 本文第 2 章-7 (95 ページ図 2) 参照



スプライソスタチン A によるスプライシング阻害と核スペックル異常

詳細は巻頭カラー図 7, 本文第 4 章-2 (182 ページ図 4) 参照



セロトニン 5-HT_{2C} 受容体の RNA 編集部位

詳細は本文第 3 章-5 (161 ページ図 4) を参照