

遺伝子発現を翻訳レベルで調節しよう！

栗原 志夫

植物に対して特定の有用形質を人為的に持たせるために、遺伝子組換え技術が用いられる。その際には、求める形質をもたらす外来遺伝子(群)をゲノムに導入するだけではなく、導入した遺伝子を適切に“発現”させなければならない。遺伝子の情報はまずリボヌクレオチド(RNA)に“転写”される。特に、タンパク質の情報を持つRNAをmessenger RNA(mRNA)と呼ぶ。転写されたmRNA上のタンパク質配列情報であるmain ORF(mORF)領域はリボソームと呼ばれる細胞小器官によって5'→3'の方向でタンパク質へと“翻訳”される(図1)。そして合成されたタンパク質が固有の機能を発揮する。このように、遺伝子が転写・翻訳を通して機能発現するまでの過程が遺伝子発現である。

遺伝子の発現量は、さまざまな中間プロセスにおける量的なレベル(尺度)によって最終的に規定される。遺伝子組換え技術によりゲノムに導入された外来遺伝子では、大まかな発現量は転写されたmRNAの量で規定される。そして現在、転写開始を恒常的、組織特異的、刺激誘導的に制御し、発現調整することが可能となっている。しかし、転写による発現は微調整が効きにくい。そのため、外来遺伝子によっては発現量が多すぎると、植物の生育遅延や奇形を誘発し、場合によっては細胞死の原因となる。逆に、発現量が低すぎれば、望まれる形質は得られない。このように、外来遺伝子の機能を適切に発揮させるために適度な発現調節が求められる場合、転写制御に加え、発現の微調整が比較的可能な翻訳レベルでの制御が必要となるだろう。

mRNAの5'端とmORFの間を5' leader sequence(5' LS)と呼ぶ。5' LSにはさまざまな翻訳制御因子が存在することがわかっている。その中で特に注目したいものが、upstream ORF(uORF)と呼ばれる、短鎖ペプチド(一般的に100アミノ酸以下)をコードする短いORFである¹⁾。リボソームは5'端からmRNA上のスキャンを開始し、開始コドン(ORFの端)を探すため、mORFよりも5'側

にあるuORFは、mORFよりも先に翻訳される。uORF上のリボソームは何らかの影響により捕足されたり、uORFの翻訳後にmRNAからリボソームが乖離したりしてしまうことがあるため、リボソームがmORFにアクセスできず、mORFの翻訳が抑制される。uORFによる翻訳抑制の程度は、uORF-mORF間の距離、uORFの数、uORFの長さ、uORFが持つアミノ酸配列情報などの特性に左右される。さらに、植物が生育する環境の変化や刺激の受容によってuORFによる翻訳抑制の程度が変化することで、mORFの翻訳量が調節されている例も報告されている^{2,3)}。したがって、外来遺伝子を導入する際、uORFが持つ特性をエンジニアリング、プログラムしておくことができれば、mORFの翻訳量、つまり、タンパク質の量を巧みに調節することが可能となる。

実際に、Xuらは、転写制御に加えてuORFによる翻訳制御を外来の病害抵抗性遺伝子の発現に適用することで、さまざまな病原体に対する抵抗性をもつ植物の作出に成功した⁴⁾。また、Zhangらはレタスのアスコルビン酸(ビタミンC)生合成遺伝子が持つuORFをゲノム編集技術によって改変することで、ビタミンC量の増加と酸化ストレス耐性の強化を達成した⁵⁾。このようにuORFによるmORF翻訳抑制機構を遺伝子組換え技術に活用する事例が今後増えていくことが予測される。

uORFによる翻訳抑制を利用した発現制御は、その有効性が証明され始めたばかりである。植物種間で保存されたuORFが存在する一方、ほとんどのuORFはユニークである。今後、それぞれのuORFの環境変化や刺激への応答性やmORFに対する翻訳抑制の程度などの独自特性をよく精査する必要がある。転写レベルに加えて翻訳レベルでの発現制御技術の開発を達成できれば、理想とされる形質を容易に得ることができるようになるかもしれない。外来遺伝子の導入やゲノム編集と組み合わせた、uORFを用いた発現調節技術の実用化に向けて、さらなる研究開発が求められる。

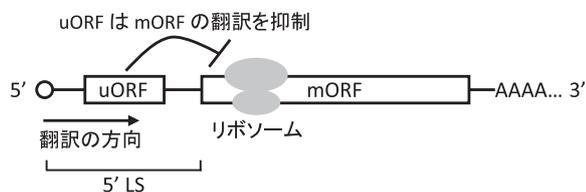


図1. uORFをもつmRNAの模式図

- 1) von Arnim, A. G. *et al.*: *Plant Sci.*, **214**, 1 (2014).
- 2) Juntawong, P. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, E203 (2014).
- 3) Kurihara, Y. *et al.*: *Plant Cell Physiol.*, **61**, 536 (2020).
- 4) Xu, G. *et al.*: *Nature*, **545**, 491 (2017).
- 5) Zhang, H. *et al.*: *Nat. Biotechnol.*, **36**, 894 (2018).