



日本RNA学会会報

No. 50 (2025年2月発行)

巻頭言

日本のRNA研究をエンタシスから考える 廣瀬 哲郎

microRNA特集

RNA研究がもたらすもの ～二年連続のノーベル賞受賞に寄せて～ 廣瀬 哲郎

microRNA、遂にノーベル賞を受賞する！ 塩見 美喜子

microRNAのノーベル賞受賞に寄せて 泊 幸秀

microRNAのノーベル賞受賞に寄せて ～植物のmiRNAの話～ 渡邊 雄一郎

MicroRNA therapyへの期待 程 久美子

microRNAが教えてくれたこと：相補性原理の夢 鈴木 洋

microRNAと医療～臨床応用への長い道～ 飯笹 久

受賞によせて

若手科学者賞までのモブの20年 小林 穂高

研究室紹介

20年経てtRNA研究に還る（前編） 齋藤 都暁

参加報告

The complex life of RNA 参加報告 中山 千尋

Translational control2024 参加レポート 南 篤

キャリアパス

RNA学会におけるキャリアパス ～キャリアパス担当になりました～ 高橋 朋子

Fukuoka RNA Commons/ISFRCB2024から始まり 高橋 朋子

“リーダーシップ”について考えた二週間



日本RNA学会

(The RNA Society of Japan)

<https://www.rnaj.org>

巻頭言

日本の RNA 研究をエンタシスから考える

廣瀬 哲郎（日本 RNA 学会会長）

前回は、オリジナルな研究を生み出すための風土について書きました。日本人が自然を眺めた際に見えているものは、欧米の人たちとは少し違うかもしれない、その独特の感性を RNA 研究に活かさないだろうか、と常々思っています。こういうオリジナルな研究がまだ萌芽的なステージにあるとき、それを目ざとく見定めてエンカレッジする周囲の風潮も非常に重要だと思います。欧米先導型のわかりやすい強烈な潮流にさらされつつも、それとは一味違う異端要素を育てていくことは簡単ではありません。そのためには、その自身の価値観への信念と誇りを伴った高潔な判断力が求められます。一方で、こうした価値観への過剰な誇り高さは、場合によっては滑稽な俗説を生み出してしまうこともあるようです。今回は、そのことを考えさせられた私のお気に入りのエピソードを2つ紹介します。

北海道の積丹半島先端の神威岬では、積丹ブルーと呼ばれる深く澄んだ海と奇岩が織りなす素晴らしい風景が見られます。かつて女人禁制だったという岬の突端には、古めかしい記念碑が立っています。その記念碑に書いてある内容を読んで、私は思わず目を疑いました。

「源義経はここから中国大陸に向けて旅立っていったのです。」

これは、義経北行伝説といわれるもので、源義経は平泉で死なず、落ち延びて北に向かい北海道に渡り、その後、中国大陸に渡ってジンギスカンになった(!)という驚くべき説です。道南地方には義経伝説が多く残っており、神威岬はその代表例でしょう。そもそも、この女人禁制というのも、義経と恋に落ちたアイヌの娘の呪いが関係しているとか。こうした伝説の多くは誇張や創作に満ちていますが、話としては非常に魅力的です。ちなみにその北行には、かの弁慶も同行していたそうで、隣町の寿都町には、弁慶岬という別の岬があり、勇壮な弁慶の石像まで立っています。さすがにこれは盛りすぎではないかと感じますが、こうした話をもたらす歴史ロマンには心惹かれるものがあります。

奈良にも、これと似たエピソードがあります。古都奈良の仏閣は、京都とは一味違う古代の悠久を感じさせるものですが、その中でも私が最も気に入っているのが唐招提寺です。大阪に移ってから、コロナ禍の合間を縫って再訪しましたが、その端正な佇まい

は変わらず印象的でした。中でも注目すべきは、金堂の8本の太い柱です。この柱はエンタシスと呼ばれ、円柱の中央部が膨んだ特徴的な形状をしています。この形状については、唐招提寺が建立された奈良時代に、古代ヨーロッパからシルクロードに通じて、その終点の日本まで伝わったという説があります。つまり、唐招提寺のエンタシスは、ギリシャのパルテノン神殿の荘厳な柱と同じ由来を持つことになり、壮大な歴史ロマンを感じます。しかし、この話は現在では学術的に認められていない俗説にとどまっています。なぜなら、シルクロード経由地にはこうしたエンタシスの伝搬が見あたらないからです。

これら二つの俗説は、いずれも魅力的な物語として人々を惹きつけます。判官びいきの日本人にとって、義経が世界的な英雄に転生したという話や、古代日本が早くから西洋文化と繋がりを持っていたという説は、内向きな視点を都合よく満たすとともに、近代以降の日本でよく見られる「海外の権威を拝借する」行為の一例といえるでしょう。たとえば、日本固有の山岳景勝地を日本アルプスと呼んだり、日本映画の賞を日本アカデミー賞と名付けたりすることに通じるものがあります。

日本の科学研究は、欧米の先端研究を追いかけることから始まりました。私の学生時代にはその意識が色濃く残っており、「一流ジャーナルに掲載された論文に目を奪われているようでは遅すぎる。欧米のラボはすでに2年先を行っている。そのためには海外の学会に参加し、口コミ情報を得ることが重要だ。さもなくば日本のサイエンスはどんどん取り残されてしまう」とよく言われたものです。しかし、現在の若い研究者にはそうした危機感が薄いように感じます。情報は今やリアルタイムで世界中どこでも得られ、学会情報もSNSを通じて流れ、bioRxivには最新の論文が次々と投稿されます。情報の流れは確かに大きく変貌し、情報を集めるだけなら海外に行く必要はないのかもしれない。

ただし注意すべきは、いくら情報が手に入っても、それを生かしたサイエンスの思考は日本人自身によって行われているという点です。この点は以前とあまり変わっていないように思います。独りよがりな内向きの価値観で研究を進めたとしても、それを指摘してくれる人は国内では得難いものです。その結果、日本人にしか響かないような俗説めいた価値を生み出す危険性があります。欧米研究者が打ち出した魅力的な発見を、自らの研究と安易に結びつけ、あたかもその最先端にいるかのような錯覚に陥るのは非常に危険です。このような独りよがりの錯覚を避けるには、やはり海外の学会に参加し、現地に身を置き、海外の研究者と直接対話することが不可欠だといえます。

日本のRNA研究は、もはや単なる追随者ではなく、独創的な研究によって欧米を牽引することが求められています。エンタシスの話に戻りますが、そもそもこの形状は古

代ギリシャ人が下から見上げた際に真っ直ぐな柱よりも安定して見える錯覚を生むことを発見し巨大建築に取り入れました。同じ形状が古代日本の寺院にも用いられたのは、古代日本人がこの形状に独自に行き着いたといえます。古代ギリシャ人と同じ発想に偶然たどり着いた可能性もありますし、日本独自の理由に基づいた創造である可能性もあります。日本の RNA 研究者にとって重要なのは、このような日本独自の発想や成果に価値を見出し、それを見逃さずに育てる視点を持つことです。そのためには、古代ギリシャでエンタシスの発想がどのように生まれたのかを理解することが、日本固有のエンタシス形状の価値を知る手がかりとなるように、欧米の先端研究とそこに至る発想を深く理解することが不可欠です。RNA 研究者が日本固有の価値ある研究を育てるためには、欧米の研究を十分に理解し、それを消化したうえで、自身のオリジナリティを正しく評価する視点を養う努力が求められます。このような観点から、かつては情報収集が主目的であった海外での研究交流の重要性は、異なる意味で、今日さらに増しているといえるでしょう。

日本 RNA 学会では、特に若い研究者の海外学会参加を奨励しています。今年は6月に RNA Society Meeting が米国サンディエゴで開催され、さらに11月には初の対面開催となる Asia RNA Network Meeting がソウルで開かれます。これらの機会を活用し、多くの若手研究者が世界の研究者との交流を通じて新たな視点を得ることを願っています。そして将来、日本でもこうした国際ミーティングを開催し、独自性を持った日本の RNA 研究を世界に誇示するのを目指したいものです。

最後になりますが、歴史の俗説には「こうだったらいいのに」という願望が反映されています。RNA 研究にも、同様に魅力的だけれども真実ではないエピソードがいくつか存在します。機会があれば、そうした RNA 俗説についてもご紹介したいと思います。

RNA 研究がもたらすもの

～二年連続のノーベル賞受賞に寄せて～

廣瀬 哲郎（日本 RNA 学会会長）

10月7日の夕方（日本時間）、今年のノーベル生理学・医学賞が、米国の Victor Ambros と Gary Ruvkun 両博士に贈られることが発表されました。受賞理由は、「マイクロ RNA とその転写後制御における役割の発見」です。昨年が続いて、二年連続で RNA 研究者がノーベル賞を受賞したことは、同じく RNA を研究する者として法外の喜びであり、日本 RNA 学会として受賞者のお二人に最大限の賛辞をお贈り申し上げます。

RNA の研究に少しでも触れたことがある者なら、この受賞は意外に感じたに違いありません。この分野は、ノーベル賞的には 2006 年の RNA 干渉の受賞ですでに一区切りがついたと考えられていたからです。昨年の RNA ワクチンの際には、「来るか、来るか、キター！」という期待感があったものの、今年は全く予想外で、私はノーベル賞の発表を流しながらデスクで仕事をしていました。時間通りに見慣れた顔ぶれが現れ、関係者が自分で Mac を持参し、その場で接続する様子に欧州の余裕を感じました。そしていよいよ発表です。しかし、例年通りスウェーデン語→英語の順で行われ、スウェーデン語から何か手がかりを得ようと耳を傾けましたが、全くわかりません。すると突然、「ビクター・アンブロス」と聞こえたのです！ おそらく、世界中の RNA 研究者たちが驚きのあまり「Wow」と叫んだ瞬間だったことなのでしょう。受賞者自身も全く予想していなかったようで、Ambros はストックホルムからの電話にさえ出ることができず、連絡が取れない状態だったとのこと。このようにして、本人がまだ知らない間に、私たちはこの驚くべき瞬間に立ち会うことができたのです。

この日は、その後、大学内で多くのメディア対応に追われましたが、実は私自身、マイクロ RNA との関わりはほとんどありません。ただし、2つのマイクロ RNA 論文には懐かしい思い出があります。1つ目は、いうまでもなく、今回の受賞対象となった 1993 年の Cell 誌に掲載された Ambros の論文です。当時、私は大学院修士課程に進学したばかりで、まだ RNA に触れる前の「白紙」の時代でした。確か、当時は植物遺伝子の光誘導に興味を持っていたと思います。そんな何も知らない無垢な学生であった私に、線虫の Lin4 遺伝子の正体がほんの小さな RNA 断片であったという発見は、強烈な印

象を与えました。この論文が直接私の RNA への興味を引き起こしたわけではありませんが、30 年経った今でも、あの時感じた浮遊感とともに、不思議な感動を思い出します。この感覚こそが、私が後に RNA という対象に惹かれるきっかけだったのかもしれない。

もう 1 つの思い出は、2000 年に米国でポスドクをしていた時のことです。所属研究室に送られてきた査読論文がありました。その論文は、ある RNA 結合タンパク質の複合体に多数の小分子 RNA が含まれていることを示し、それを vsRNA (very small RNA) と命名していました。その直前には、Tuschl、Bartel、Ambros による Science 誌への 3 連報の査読も送られてきており、私は「世界が変わる」と直感しました。マイクロ RNA という呼称が統一されたのは、その直後のことです。21 塩基という「魔法の数字」に触発され、これまで見過ごされていた極小の RNA 画分を解析しようと考えた研究者が、世界中にどれだけいたのでしょうか。これが、私にとってのささやかなマイクロ RNA にまつわる思い出です。さらに詳しいマイクロ RNA 談義は、より関わりの深い執筆者の方々にお任せしたいと思います。

受賞直後に対応したある新聞記者からの問いかけ。「ノーベル賞は RNA が好きですよね。」

よくぞ気づいてくれました。これは、学部生への授業で毎年私が必ず話すポイントです。RNA 研究に与えられたノーベル賞の数は、生命科学の他のどの分野と比べても圧倒的です。分子生物学の始まりとも言える 1953 年以降、RNA 研究に贈られたノーベル賞は、今年を含めて実に 13 件に及びます（個人的な解釈を含む部分もありますが）。以下にまとめた表を見ていただければ、その偉業の数々を俯瞰できます。どれも当時の見えざる壁を打ち破り、

生命科学を新たな領域へと押し広げた研究ばかりです。

全体を通してみると、時代と共に RNA 研究がさまざまな形で発展・変容してきたことがよくわかります。1~3 は分子生物学の第一期のセントラルドグマの流れを確

表: RNA 研究にもたらされたノーベル賞一覧

	受賞年	受賞者(RNA 関連)	関連現象/因子	賞別
1	1959	S. Ochoa	RNA 合成酵素	生医
2	1965	F. Jacob, J. Monod	転写制御	生医
3	1968	R. W. Holly, H. G. Khorana, M. W. Nirenberg	翻訳機構	生医
4	1975	D. Baltimore, H.M. Temin	逆転写酵素	生医
5	1989	S. Altman, T. R. Cech	触媒 RNA	化
6	1993	R. J. Roberts, P. A. Sharp	イントロン	生医
7	2006	A. Z. Fire, C. C. Mello	RNA 干渉	生医
8	2006	R. Kornberg	転写酵素構造	化
9	2009	E. H. Blackburn, C. W. Greider, J. W. Szostak	テロメラーゼ	生医
10	2009	V. Ramakrishnan, T. A. Steitz, A. E. Yonath	リボソーム構造	化
11	2020	E. Charpentier, J. A. Doudna	ゲノム編集	化
12	2023	K. Kariko, D. Weissman	mRNA ワクチン	生医
13	2024	V. Ambros, G. Ruvkun	マイクロ RNA	生医

立した研究です。4~7 および9 は、原核から真核へと分子生物学が拡大する過程で発見された、RNA の予期せぬポテンシャルの数々。8 と 10 は、セントラルドグマのプロセスが原子レベルで深く理解された成果。そして 11 と 12 は、RNA の機能が応用技術に結びついた成果と言えるでしょう。RNA の機能の多様性と、RNA の扱われ方という2つの軸に沿って、研究が多面的に発展しているのがわかります。

そんな中での今年のマイクロ RNA の受賞をどのように捉えるべきでしょうか？ 特に、RNA 干渉とは別に新たなノーベル賞が与えられた理由は何でしょうか？ さらに、歴史上初めて、RNA に関する受賞が2年連続で行われたことには、どのようなノーベル委員会の意図が込められているのでしょうか？ これらの問いに答えることで、今後のRNA研究の方向性を示す新たな潮流が見えてくるかもしれません。特集にご寄稿いただくマイクロRNAに馴染み深い研究者の方々のご意見をお聞きすることが楽しみです。

今後もRNA研究に新たな光が当てられることがあるのでしょうか？ 私たちのゲノムの中には、まだ誰も想像できないような機能を持つRNAが潜んでおり、それらのベールが剥がされるのを待っているに違いありません。そして、そうして新たに見つかったRNAの機能を活用することで、人類を救う、もしくは世界を一変させるような技術が開発されるかもしれません。そんな驚くべき発見が、今度はぜひ日本から発信されることを期待しています。

この原稿を書きながら2日前と同じようにノーベル賞の配信を流していたところ、今年の化学賞はタンパク質構造予測の研究に与えられるそうです。タンパク質もなかなかのもですね。しかし、RNAもさらにやってくれることでしょう。

microRNA 特集

microRNA、遂にノーベル賞を受賞する！

塩見 美喜子（東京大学）

帰宅途中、カバンを持つ手が小刻みに振動する。数分おきに数回繰り返された。ついに老化現象到来か、と思ったが、原因は iPhone だった。履歴には見覚えのない 11 桁の数字。同じ人からの様である。半年前にも似たようなことがあり、そのときは登録済みの家族からで、雨にぬれた市ヶ谷の横断歩道で自転車ごと転倒し、救急車で運ばれたという知らせだった。そもそも、私の iPhone には 10 件しか電話番号が登録されていない。そこから家族とラボの関連者を除くと残りは 3 件となる。世界中の誰か、マイナス 10、が私に iPhone で連絡をとろうとしても、相手が誰なのか特定できない。特定できないため、一層対応を躊躇う。連続して着信があったので流石に気にはなったが、救急車 ver.2 みたいなものだろう、家族ではないしな、と放置した。地下鉄の中でもあったし、降りたとしても歩きながらの電話は気が引ける。急用ならメールが入るよね、とも思う。メールアドレスを知らない人なら、また連絡があるまでおいて待つしかないな、とも思う。最寄りの Santoku によったところで、この一連の出来事はすっかり忘れた。

その知らせは V. Ambros 博士と G. Ruvkun 博士が miRNA の発見と研究でノーベル生理学・医学賞を受賞したというものだった。2006 年に A. Fire 博士と C. Mello 博士が RNAi の発見で同賞を受賞してから、早くも 18 年経つ。いつかは miRNA も、と思っていたが、やっとこの日が来たことに喜びもひとしおである。あと 30 分ラボに長く残っていたらネットで直接この朗報を知れたかもしれないと少し後悔する。何はともあれ、A 新聞記者さん、ご教示ありがとうございます。後にはなってしまうましたが、少しお話もできてよかったです。

piRNA は存在すらしなかった徳島大学時代、現・慶応の塩見春彦や遺伝研の齋藤都暁さん、三好啓太さん、奈良先端の岡村勝友さんらと共に、ショウジョウバエの RNAi と miRNA を研究していた。AGO2 変異体はホームメイド、AGO1 変異体は京都大学の上村匡教授より分与していただき、この二つの恒常的 Argonaute の役割の違いを明らかにするとともに、RNAi 機構における AGO2 の分子機能を解明した。内因性 siRNA の同定にも成功し、ヒトの AGO 解析を進める中で、5'末端が 1~2 塩基異なるアイソフォームは、異なる遺伝子を標的とする可能性を実験的に示した。当時の我々が目指すところは欧米の気鋭の RNAi/miRNA 研究者と重なる部分が多く、我々のような世界の片隅の弱小ラボにとっては毎日が緊張の連続で、実験結果に一喜一憂し、とてもエキサ

イティングだった。PIWI の存在は把握していた。面白そう、でも生殖特異的な分子であることから手を出しにくいと足踏みしていた。しかし、塩見の“まずは抗体作りかな”というひと声でギアが切り替わりアクセルが踏みこまれた。

現在の我々の研究は piRNA が主流で、RNAi はもっぱら遺伝子抑制の手法として、miRNA は loading control として時折登場するくらいである。それでも有難いことに、今回の miRNA のノーベル賞受賞に関する寄稿の依頼をいくつか拝受した。ここでは少し趣向を変えてみようかと思いたち、最近の miRNA の総説を読んだり miRBase や MirGeneDB を訪れたりしてみた。これらデータベースは思ったより面白いので覗いてみることをお勧めする。

Ambros 博士と Ruvkun 博士が最初に発見した miRNA は *lin-4* である。これは細胞系譜制御因子 (heterochronic gene) の一つで、同じく heterochronic gene として知られる *lin-14* の発現を mRNA レベルで抑制することにより、発生・分化の時間軸を制御する。このような制御は例えばショウジョウバエやヒトでも必須であるが、これら生物は *lin-4* を持たない。機能性代替品があるのだろう。生物は結構気まぐれで、システムを自分の好きなようにアレンジする。一方、非常に興味深いことに、二つ目の miRNA として同定された *let-7* は線虫だけでなく、ショウジョウバエにもヒトにも存在する。線虫 (Nematoda 門) とヒト (Chordata 門) は生物進化の観点から見ると数億年以上離れているが、この途方もなく長い期間ずっと *let-7* の配列は頑なに維持されてきたのである。その圧力は相当なものだといえるが、その実態は何なのだろう。*let-7* 前駆体 (pri-miRNA のうち stem-loop の周辺 120 塩基程度) の配列を見てみたが、案外保存性が低い。miRNA 遺伝子は変異を「許容」していることが分かる。標的遺伝子 (予測) に鍵があるのかもしれないと大まかに比較してみたが、ヒト、線虫、ショウジョウバエの標的はそれぞれ異なっているようだ。遺伝子機能の関連もなさそうである。もちろん、標的そのものが生物種間で保存されていないことには仕方がないが、その経緯、つまり *let-7* は何億年にもわたって保存しつつも、生物毎に異なる遺伝子を標的として異なる結果をもたらすに至った経緯、も知りたいところではあるが、数億年に渡る進化の過程を振り返ることは (私には) 不可能である。ちなみに MirGeneDB によるとショウジョウバエは 99 種の miRNA family を持ち、そのうち *let-7* 以外でヒトにも保存されているものは 17 種だった。この数字を妥当とするかしないかは個人の判断によるだろう。

MirGeneDB によるとヒトは 268 種の miRNA family をもち、miRNA 遺伝子数は 567 である。miRBase によると、ヒトの miRNA 遺伝子数は 2,000 に近く、MirGeneDB の約 3.5 倍である。ショウジョウバエの場合、MirGeneDB によると 99 種の miRNA family をもち miRNA 遺伝子数は 161、miRBase では 250 程度なので、約 1.6 倍である。miRBase には偽 miRNA も結構含まれており、MirGeneDB の方が現実をより正しく反

映しているとの声もある。興味本位で、MirGeneDB のショウジョウバエ miR-2 family に含まれる 20 種を調べてみたが、同じ locus から生成される miRNA アイソフォームが同じ遺伝子を標的とすることになっている。このアイソフォームは 5'末端が 2 塩基ずれているためシード配列が明らかに異なる。この状態で同じ遺伝子を標的とすることが可能なのか、疑問に残る。miRBase ID が miR994 とされているものも miR-2 family のメンバーとなっている。が、そのシード配列は明らかに他のメンバーと異なる。この仕分けがどのようなルールで行われているのかは不明だが、MirGeneDB の方が現実をより正確に反映しているとはいえないようだというのが今のところの見解である。真の miRNA とは何か、また真の miRNA 標的とは何か。それを正確に定義する方法は、まだ領域で確立されていないように思われる。レポーターアッセイの結果が、その定義を混乱させているという指摘もある。大量の miRNA を細胞に導入し、蛍光レポーターの強度がどの程度低下するかを調べる簡便な実験系であるが、時としてあまりにも人工的で、結果の解釈を誤る可能性がある。

以前、あるところから依頼されて、粗悪学術誌に掲載されている RNA 関連の論文を調べたことがある。論文タイトルが、miRNA-xx functions as an oncomiR in xxx cancer by targeting xxxx gene といったものや、最近だと、lncRNA acts as an oncogene by targeting xxxx gene、piRNA-xxxx sensitizes xxx cancer to xxx (drug) by regulating xxx gene というものもあるようだ。図は大方、bar graph、box plots、colony formation assay、flow cytometry、cell growth assay、wound healing assay、western blotting の幾つかがセットになって登場するため、体裁が似通っている。Discussion は本来の議論の形式を成しておらず、単なる類似論文の羅列だったりする。Paper Mill。生命科学の分野では Paper Mill による論文が特に目立つとされており、我々の身近な研究領域に重篤な悪影響を及ぼすことは間違いなく、早急な解決が求められる。出版倫理委員会 (COPE) と国際 STM 出版社協会は、これを解決するため「United2Act」イニシアティブを先導している。しかし、Paper Mill はれっきとした商売で、クライアントと業者が手を結べば成立する。いちごっこにならないよう、我々も意識を鋭くしなくてはならない。

ノーベル賞を受賞した miRNA と RNAi。生殖維持に欠かせない piRNA にもいつか受賞のチャンスが訪れるのかは知る由もないが、Paper Mill で汚名を着せないで欲しいと強く願う。

microRNA のノーベル賞受賞に寄せて

泊 幸秀 (東京大学)

Dear Victor,

I am beyond thrilled to hear the incredible news—congratulations on winning the Nobel Prize! Your hard work, brilliance, and dedication have truly changed the world, and now the whole world is celebrating you!

これは、2024年10月7日、日本時間の18:42に、私がVictor Ambrosに送ったメールの冒頭である。あとになって本人から聞いたことだが、これは彼が受け取った中で一番最初のノーベル賞お祝いメールだったらしい。

その日、私は研究室から自宅に戻り、晩ご飯までの間、自宅のパソコンで少し作業をしていた。18:32ごろ、研究室 Slack の雑談チャンネルに「おーmicroRNA!!!」という文字が流れる。すかさずノーベル財団のホームページを確認すると、なじみのある二人の顔が並んでいた。本当に良かった。そしてようやくこの日が来たか! というのがその時の率直な感想だった。美喜子さんも書いておられたが、その後、私の携帯には各新聞社から次々に電話が掛かってきた。その都度、セントラルドグマの説明から microRNA 発見の意義までお話することになり、結局晩ご飯にありつけたのは22時ごろになってからだった。

Gary Ruvkun も Victor Ambros も、傑出した科学者であると同時に、非常に素晴らしい人格の持ち主である。Gary Ruvkun については、最近関連学会等でお見かけする機会が少なく、私自身も昔何度かお会いしたことがある程度であるが、ユーモアにあふれるとてもフレンドリーな方という印象である。実際、ノーベル賞受賞の知らせを聞いた直後にも地元のアイスクリームトラックを手伝う様子が動画で公開されており、彼をよく知る人々は “It’s so Gary!” と口を揃えていた。

一方、Victor Ambros については、RNA サイレンシング関連の学会で会うことが多く、今年だけでも2回顔を合わせている。1度目は6月末、ちょうど日本 RNA 学会と同じ時期に UMass Chan Medical School で開催された 6th Annual RNA Therapeutics Conference であった。Victor は、ギターが趣味で、演奏だけではなく自分で1からギ

幼児期から広範囲の神経発達障害が見られるのが特徴である。日本でも症例報告は存在しており、診断されていない潜在的な患者数は相当数にのぼる可能性がある。おそらく microRNA の機能がわずかに、しかし全体的に不全になっているものと考えられるが、変異箇所が AGO 遺伝子全体に散在していることもあり(今のところ AGO1, 2, 3 で報告例がある)、病態の理解や治療法の開発が難しいというのが現状である。自分たちがかれこれ 20 年以上研究対象にしてきた因子が希少疾患に関連しているという事実は、科学者としては非常に興味深く、特に、我々が 10 年以上前に発表した AGO の系統的変異解析が、臨床の先生方のバイブルになっているという話も伺い(当時はこれが病態の理解に役立つなど想像すらしていなかった)、とても感慨深く感じた。一方で、患者さんやそのご家族と直接お話しする機会も得られたが、時には目の前で親御さんが感極まって涙を流される場面もあり、基礎研究者としての無力感を痛感しつつも、さらに何か貢献できないかと強く感じた。

そんな中、ひときわ積極的に患者団体の方々と交流されていたのが Victor Ambros であった。Ambros らは、Argonaute 症候群の代表的な変異を導入したモデル線虫をいち早く作製し、遺伝学を駆使して病態の理解を進めようとしている。また、これらのインタビューで彼が述べているように、Argonaute 症候群に関連する様々な変異を解析することによって、AGO や microRNA の作用機序の基本的な理解につながることも期待される。これを “We can learn from patients” と表現しているところに、Victor の心優しさと謙虚さ、そして科学者としての真摯な姿が象徴されていると感じる。

Victor Ambros と Gary Ruvkun による microRNA の発見は、生物学に大きな変革をもたらし、その後の研究に新たな道を開いた。しかし忘れてはならないのは、これが「線虫の発生制御機構を理解したい」という二人の純粋な好奇心から生まれたものだ、ということである。また、UMass Chan Medical School が RNAi と microRNA でノーベル賞のダブル受賞という快挙を成し遂げた背景には、基礎研究を最重要視する大学の戦略が存在する。これらの事実から我々が学ぶべきことは、非常に大きいのではないだろうか。

microRNA のノーベル賞受賞に寄せて

～植物の miRNA の話～

渡邊 雄一郎（東京大学）

今回の Victor Ambros, Gary Ruvkun 両氏のノーベル賞受賞の知らせを聞いて、2000 年前後のことを思い出した。線虫での *lin-4* に続く *let-7* の報告から数年でマウス、ヒトにも miRNA が存在し、その中には種の違いを超えて *let-7* なども含まれることなどが報告された。次に何がくるかと思っていたら、私が扱っていた植物の世界にも miRNA があるということになった。植物で初めての miRNA と機能との関連が見つかったという報告は 2003 年 9 月 Nature で発表された。その miRNA は miRJAW (JAW は JAGGED AND WAVY (波打ったという意)) という名で報告された。掲載号の表紙には奇妙な葉の形態を持つシロイヌナズナの写真が登場した。なぜこんな形態になるのかはすぐには理解できなかったことを覚えている。現在この miRNA は miR319 として登録されている。以後、にわかには植物分野でも miRNA 研究が賑やかになった。

この miRNA の発見の経緯を、この論文の筆頭著者であり、現在アルゼンチンで PI になっている Javier Palatnik が来日した際に聞いたことがある。当時、彼は Detlef Weigel ラボで、シロイヌナズナを用いてアクティブーションタギングを行っていたようだ。植物での構成的発現を促す 35S プロモーターに付随するエンハンサー配列をゲノムにランダムに導入した mutant panel を作成し、形態が変化した変異体を集めたという。その中から葉の周囲がギザギザになった（鋸歯型）変異体が 4 系統ほど得られた。これらの変異体でエンハンサーが挿入されているゲノム上の箇所を見ると、同一の遺伝子座であることを見出した。ただ、その領域にはタンパク質をコードする情報はなかった。こうしている間に線虫などの miRNA に関する情報が入り、実際にそのゲノム位置から miRNA が発現していること、そしてそれが実際に機能していることを証明するデータを集める必要があったために、発表まで時間を要したそうである。

植物研究の中では miRNA 研究にやや先行して、2000 年直前から小分子 RNA 研究は PTGS(posttranscriptional gene silencing)やウイルス感染に対する抵抗性機構として始まっていた。その中でいち早く植物体内に生成される短い siRNA(small interfering RNA)が注目されていた。私も 1980 年代からタバコモザイクウイルスの複製、感染機

構、そして植物側のウイルス抵抗性機構を研究していた。異なるウイルスを手掛けているが、方向性に似たところを感じていた David Baulcombe、James (Jim) Carrington の二人にはその当時から注目をしていた。すると 1999 年に David が Science 誌にウイルスゲノム配列由来の情報を持った 25nt の短い RNA (vsi-RNA) が存在することを報告した。先ほど触れた miR-JAW の発表にはその共著者に Jim の名が入っていて vsi-RNA だけでなく miRNA にも目を向けていたことを知った。我々もタバコモザイクウイルスを研究していた経緯から短い vsi-RNA を解析、そして化学的に同じ長さを持つ miRNA に目を向け始めていただけに、我々の研究の方向性との一致に苦笑いをするしかなかった。当時私の研究室で博士課程に在籍していた栗原志夫くんがシロイヌナズナでは核内に存在する DCL1 (Dicer-like protein 1) タンパク質が pri-miRNA->pre-miRNA->成熟 miRNA の 2 段階プロセッシングいずれも行なっていることを示し、2004 年 PNAS にアクセプトされた。その論文が実際には公表される前、その年の 7 月に開かれた Gordon Research Conference “Plant Molecular Biology” に栗原くんと私と参加した際 (写真はその初日のプログラム)、驚いたことに多くの人がすでに PNAS で発表される内容を知っているような雰囲気であったのである。そのとき植物 miRNA 研究者の広がり、情報ネットワークの凄さを体感した。

シロイヌナズナでは発生に関係した形態異常変異体がいくつも取られ、その一つとして *argonaute* 変異体が Christoph Benning によって記述されたのが 1998 年。その特異な形状が小さなイカを想起させたのでそのように命名したということであるが、オリジナル論文に掲載されている一連の写真を何回見ても、恥ずかしながら私にはその連想がわからない。面白かったのはその後の研究の流れで、その名がついた遺伝子がコードする AGO (Argonaute) タンパク質が miRNA を含む小分子 RNA と共同して機能することが真核生物共通のこととして解明されていったのである。

真核生物が広範に持ち合わせていた遺伝子発現制御の新たな機構の研究へときっかけを作ってもらった意味でも、今回の Victor Ambros, Gary Ruvkun 両氏のノーベル賞受賞を心からお祝いしたい。

Plant Molecular Biology	
July 18-23, 2004 Heldness School Plymouth, NH	
Chair: David C Baulcombe Vice Chair: Sheila McCormick	
SUNDAY	
2:00 pm - 9:00 pm	Arrival and check-in
6:00 pm	Dinner
7:30 pm - 9:30 pm	Genomes and Genome Evolution
7:30 pm - 8:10 pm	Discussion Leader: Jeff Bennetzen (University of Georgia) "Dynamic Genomes and Insulated Genes in the Grasses"
8:10 pm - 8:50 pm	Hugo Dooner (Waksman Institute of Microbiology) "Recombination and haplotype variability in the maize bz genomic region"
8:50 pm - 9:30 pm	Joseph Ecker (Salk Institute Genomic Analysis Laboratory SIGnAL) "Genome-wide functional studies in Arabidopsis"
9:30 pm	Reception and Social
MONDAY	
7:30 am - 8:30 am	Breakfast
8:45 am	Photo
9:00 am - 12:30 pm	Epigenetics in Evolution and Development
9:00 am - 9:40 am	Plenary Lecture & Discussion Leader: Marjori Matzke (Gregor Mendel Institute of Molecular Plant Biology) "Genetic analysis of RNA-mediated transcriptional gene silencing"
9:40 am - 10:20 am	Rob Martienssen (Cold Spring Harbor Laboratory) "Role of transposable elements in heterochromatin and gene control"
10:20 am	Coffee Break
10:50 am - 11:30 am	Vicki Chandler (University of Arizona) "Paramutation: Cis and trans interactions mediate heritable changes in gene expression"
11:30 am - 12:10 pm	Rick Amasino (University of Wisconsin-Madison) "Vernalization and the epigenetic regulation of flowering"
12:30 pm	Lunch
1:30 pm - 4:00 pm	Free Time
4:00 pm - 6:00 pm	Poster Session
6:00 pm	Dinner
7:30 pm - 9:30 pm	Regulation at the RNA Level
7:30 pm - 8:05 pm	Discussion Leader: Jim Carrington (Oregon State University) "Small RNA-Directed Pathways in Plants"
8:05 pm - 8:40 pm	Jozsef Burgyn (Agricultural Biotechnology Center) "Virus induced RNAi and its suppression"
8:40 pm - 8:55 pm	Yukio Kurihara (Tokyo University) "Micro RNA biogenesis in plants"
8:55 pm - 9:30 pm	Pam Green (Delaware Biotechnology Institute) "A role for noncoding RNAs in ABA stress responses"

MicroRNA therapy への期待

程 久美子 (東京科学大学・東京大学)

米マサチューセッツ大学の Victor Ambros 博士と米ハーバード大学の Gary Ruvkun 博士は、線虫の miRNA 発見についての論文を 1993 年に発表し (1, 2)、それから約 30 年後の 2024 年にノーベル生理学・医学賞を受賞した。miRNA は 21-25 塩基程度の一本鎖のノンコーディング RNA であり、部分的に相補的な塩基配列をもつ mRNA にアンチセンス鎖として対合し、その翻訳を制御する (図 1)。しかしながら、このような小さな RNA による遺伝子発現の制御は、限定的な原理として捉えられ、miRNA に関する次の論文が発表されたのは、7 年後の 2000 年であった (3)。それ以降は、生命科学における miRNA の重要性は明確で、miRNA による遺伝子制御はヒトを含む多細胞生物にとっても不可欠のメカニズムであることが明確となり、ヒトではすでに 2,000 種以上もの miRNA が同定されている。

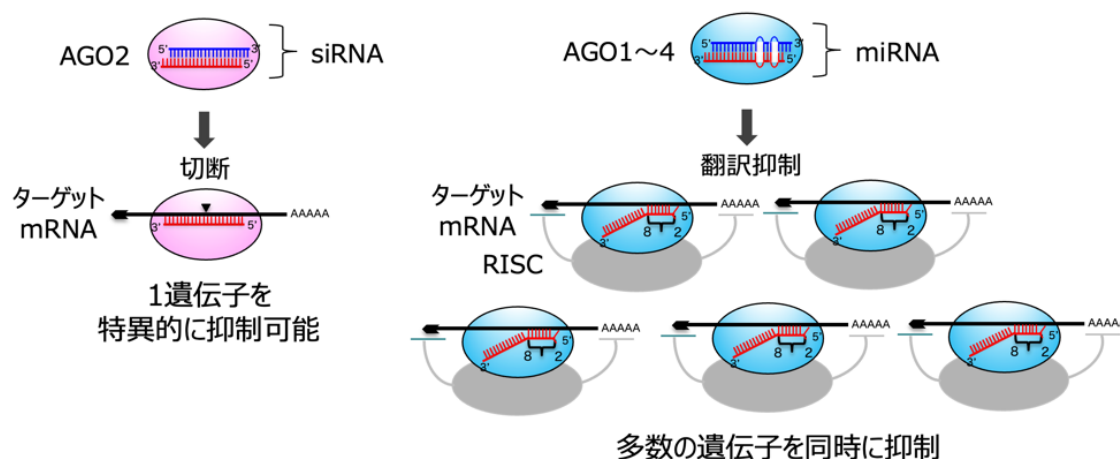


図 1 siRNA と miRNA による標的遺伝子識別および抑制機構の違い

直近の RNA を用いた創薬としては、COVID-19 のパンデミックにより、mRNA ワクチンの利用が爆発的に拡大した。mRNA ワクチンは投与された mRNA からタンパク質が産生され、抗体の生成を誘発して働くので、作用機序としては遺伝子発現を抑制する miRNA とは異なるものである。しかし、mRNA ワクチンの普及により、一般的に“RNA”

の有用性が広く認知され、身近なものとして捉えられるきっかけとなり、2023年には mRNA ワクチンの開発に大きく貢献した米ペンシルベニア大学の Kariko Katalin 博士と Drew Weissmann 博士がノーベル生理学・医学賞を受賞した。さらに、一般の認知度はまだ低いですが、miRNA と同様に、mRNA を標的として、その発現を抑制するという類似の作用機序を示すアンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)や small interfering RNA (siRNA) を用いた医薬品は核酸医薬品と呼ばれ、その開発は加速的に進んでいる。それに対して、miRNA の医薬品としての開発は少なからず遅れを取っているが、その理由は明確である。すなわち、後述するように、哺乳類細胞において、miRNA は理解が難しい複雑なメカニズムによって機能するため、そのメカニズムが理解されない状況下では、薬剤の開発を実装することが難しいからと言えるだろう。しかし、昨今、miRNA のメカニズムの理解は着実に進み、miRNA による緻密な遺伝子制御の作用機序が明らかになりつつあり、miRNA の標的を探索する、より良いツールも利用可能になってきている。このような進展により、「医薬品開発のターゲットとなりうる miRNA を選択する」ことが可能となってきている。

siRNA は二本鎖 RNA であり、miRNA とよく似た機構で働く (図 1)。miRNA の発見から 5 年後の 1998 年に、米カーネギー研究所の Andrew Fire 博士と米マサチューセッツ大学の Craig Mello 博士は長い 2 本鎖 RNA が RNA 干渉 (RNAi) によって線虫の遺伝子の翻訳を制御できることを報告し (4)、2006 年にはノーベル生理学・医学賞を受賞した。2001 年には、独マックスプランク研究所の Sayda Elbashir 博士と Thomas Tuschl 博士が長い 2 本鎖 RNA からダイシングされた短い siRNA は哺乳類細胞でも効率的なサイレンシング (遺伝子抑制) を誘導することを発見し、哺乳類 RNAi 研究とその応用技術開発に大きな波を引き起こした(5)。そして、たった数か月のうちに siRNA は実験ツールとして広く普及しただけでなく、2 年以内には、siRNA を用いた臨床応用をめざした複数の企業が設立された。しかしながら、創薬における臨床開発ではよくあるように、何年もの間、浮き沈みを繰り返しながらゆっくり開発が進められ、RNAi の発見からちょうど 20 年目にあたる 2018 年に最初の siRNA が医薬品として認可されるに至った。その後は、アンメットメディカルニーズに対応可能な、標的とする疾患原因遺伝子のみを抑制できる特異性の高い新規の医薬品として、およそ 1 年に 1 品目という非常に早いスピードで開発が進み、2024 年末の時点では 6 品目の siRNA 医薬品が承認されている (6, 7)。これまでの siRNA はすべて肝臓で機能する遺伝子を標的としているが、研究レベルでは、その標的が眼や中枢神経系、筋肉、その他の臓器へと拡大している。

siRNA とは対照的に、miRNA を用いた臨床プログラムは、あまり成功を収めていな

い(8, 9)。siRNA も miRNA も 21~25 塩基程度の小さな RNA で、2 本鎖状態から 1 本鎖 RNA となって、標的とする mRNA に塩基配列相補的に対合して働く (図 1)。いずれも、Argonaute (AGO) タンパクに取り込まれ、相補的な配列をもつ mRNA に対合して働くという点は非常によく似ている。しかし、その標的認識および抑制機構は大きく異なっている (図 1)。siRNA はほぼ全長で標的 mRNA を区別して対合し、切断する一方で、miRNA は主にガイド鎖の 5'末端から 2-8 番目の 7 塩基長のシードと呼ばれる領域を利用して標的 mRNA の 3'非翻訳領域 (3'-UTR) と対合し、基本的には AGO に加えて RNA-induced silencing complex (RISC) という複合体に含まれるタンパク質を介して mRNA の翻訳を抑制する。21~25 塩基と 7 塩基の違いは確率的に標的識別能に大きな違いをもたらす。siRNA はすべての mRNA の中から 1 遺伝子由来の mRNA を区別することが可能であるが、miRNA は確率的にも 1 種の mRNA のみを区別して抑制することは難しい。このように miRNA は複数の標的に同時に作用するという、相対的に特異性の低い、極めて複雑なメカニズムで働くところが miRNA の医薬品としての開発を難しくしている最も大きな理由と言えるだろう。miRNA の標的遺伝子を正確に同定するために、多くの研究室では、病気に関連する遺伝子の 3'-UTR に miRNA の標的配列があるかどうかを計算的に予測し、その遺伝子の発現を制御するシステムを明らかにしようとする研究を行ってきた。しかし、多くの論文が発表されたにも関わらず、その複雑さから、現状では病気のメカニズムに関する実践的な洞察にはつなげていない(10)。

上述したような miRNA と siRNA の作用機序の違いから、miRNA 医薬品開発は siRNA とは異なる戦略が取られている。近年、免疫疾患やアルツハイマー病、心疾患、がんなどの様々な疾患と miRNA の発現量の間に関連関係があることが明らかになってきた。しかし、現状では、miRNA の場合には標的とする遺伝子を正確に特定すること

とは難しいため、miRNA が関与する疾病に対する医薬品開発の基本方針は、①疾病の原因となる miRNA の機能を阻害する「阻害療法」、あるいは②疾病において発現量が減少した miRNA を補う「補充療法」の 2 種類に大別される (表 1)。

製品名	miRNA	対象疾患	臨床試験
阻害療法 (anti-miR など)			
Cobomarsen	miR-155	皮膚リンパ腫、リンパ性白血病	
MRG-110	miR-92a	創傷、心不全	
CDR132L	miR-132	心不全	
RGLS8429	miR-17	常染色体優性多発性嚢胞腎	
RG-012	miR-21	アルポート症候群 (糸球体腎炎)	中止
RG-125	miR-103/107	非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)	中止
Miravirsen	miR-122	C型肝炎	中止
RG-101	miR-122	C型肝炎	中止
補充療法 (miRNA mimic など)			
AMT-30	miR-451	ハンチントン病	
MesomiR 1	miR-16	悪性胸膜中皮腫・非小細胞がん	
Remlarsen	miR-29	皮膚ケロイド	
MRX34	miR-34a	固形腫瘍	中止

表 1 臨床試験に進んだ主な miRNA 医薬品候補

「阻害療法」としては、anti-miR (AntagomiR) が利用されているが、これは生体内に存在する miRNA と相補的な配列をもつ ASO を anti-miR として用いて、miRNA と直接対合させることにより、内在の miRNA と mRNA 間の塩基対合を競合的に阻害する。たとえば、がんの原因となる miRNA (oncomiR) の 1 つである miR-155 は腫瘍組織において高発現しており、miR-155 の過剰発現はリンパ腫や白血病を誘発する。そのため、miR-155 を阻害する anti-miR (Cobomarsen) が開発された。これは臨床試験でも良好な結果が得られ、第 2 相試験が進行中である。また、心筋肥大を調節する miR-132 に対する anti-miR である CDR132L の投与により心機能の改善が見られており、第 2 相試験が進行中である。しかし一方では断念された試験もある。miR-122 は肝臓に大量に発現しており、C 型肝炎ウイルス (HCV) の複製に関与している。そのため、Miravirsen や RG-102 などの miR-122 の anti-miR が開発され、第 2 相臨床試験でも良好な結果が得られた。しかし、肝臓の脂質代謝や肝機能の維持にも影響を与えるという副作用があることが明らかとなり、さらには直接作用型抗ウイルス薬という治癒率の高い薬剤の出現などにより、開発が中止された。また、miR-21 に対する anti-miR である RG-012 は、アルポート症候群という遺伝性腎疾患を対象とした薬剤として第 2 相臨床試験で評価された。安全性には問題はなかったものの、効果が不十分で試験は中止された。現在では、ASO とは異なる anti-miR として、発現ベクターベースのシステムとして miRNA スポンジや Tough Decoy RNA (TuD RNA) も開発されており、miRNA と相補的な配列を 2 箇所以上もつ miRNA 阻害剤として効率よく働くものも開発されつつある。

「補充療法」は、疾病の発症や進行に伴い、特定の miRNA の発現量が減少した細胞や組織に対して、人工合成した miRNA (miRNA mimic) を補充する治療法である。miR-34a は腫瘍抑制 miRNA として知られており、がん細胞の増殖抑制やアポトーシス (細胞死) の誘導に関わる。そのため、miR-34a を補充する「MRX34」が開発され、がん治療薬として期待された。しかし、サイトカインストーム (過剰な免疫反応) による深刻な影響を与えたため、開発が中止されている。一方、近年、miRNA の構造と siRNA 様の配列をもつ artificial miRNA (amiRNA) も開発されている。amiRNA は内在の miRNA と異なり、siRNA と同様に全長で標的 mRNA を認識するように設計されているため高い標的特異性を示す。2021 年、ハンチントン病の原因遺伝子である huntingtin (HTT) に対する amiRNA 医薬品として AMT-130 が開発された。AMT-130 はアデノ随伴ウイルスベクター AAV5 を用いた pri-miR-451 の発現システムを用いており、脳に直接送達され、pre-mir-451 が転写され、細胞内でプロセッシングをうけた成熟型 miR-451 が HTT 遺伝子を抑制する。これまでにハンチントン病に対する抗 miRNA オリゴヌクレオチド

医薬品は上市されていないことから、ハンチントン病に対する新たな医薬品として期待されている。

現状では、未だ承認まで至った miRNA 医薬品は存在しない。miRNA 医薬品の初期の臨床プログラムでの失敗例が示すように、その開発は容易ではない。多くの中止に至った事例は、臨床試験で示された効果より副作用が上回り、成功に至らなかったと言える。しかし、現状では、途中で中止されているものは多いものの、miRNA がヒトの病気に関わる遺伝子を標的とし得ること、そして薬剤候補として良好な miRNA が特定できうることも示しており、現在開発中および臨床治験が進行中の miRNA 医薬品候補に期待したい。どのような医薬品でも、開発者は商業的に競争力があり、患者に利益をもたらす可能性が最も高いものを特定する選択肢を持つ一方で、あらゆる薬剤開発と同様に、miRNA 創薬開発の成功には miRNA の複雑な作用機序の正確な理解に基づく、より慎重な miRNA の選択が必須といえるだろう。

参考文献

Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993;75(5):843-854.

Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell*. 1993;75(5):855-862.

Pasquinelli AE, Reinhart BJ, Slack F, Martindale MQ, Kurodak MI, Maller B, Hayward DC, Ball EE, Degnan B, Müller P, Spring J, Srinivasan A, Fishman M, Finnerty J, Corbo J, Levine M, Leahy P, Davidson E, Ruvkun G. Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA. *Nature*. 2000;408(6808):86-89.

Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driverand CC, Mello. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998;391:806-811.

Elbashir SM, Lendeckel W, Tuschl T. RNA interference is mediated by 21- 22-nucleotide RNAs. *Genes Dev*. 2001;15:188-200.

Egli M and Manoharan M. Chemistry, structure and function of approved oligonucleotide therapeutics. *Nucl Acids Res*. 2023;51:2529-2573.

Hofman CR and Corey DR. Targeting RNA with synthetic oligonucleotides: Clinical

success invites new challenges. *Cell Chem Biol.* 2024;31:125-138.

Zhang S, Z Cheng, Y Wang and T Han. The Risks of miRNA Therapeutics: In a Drug Target Perspective. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:721-733.

Winkle M, SM El-Daly, M Fabbri and GA Calin. Noncoding RNA therapeutics - challenges and potential solutions. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20:629-651.

Kilikevicius A, G Meister and DR and Corey. Reexamining assumptions about miRNA-guided gene silencing. *Nucl Acids Res.* 2022;50:617-634.

microRNA が教えてくれたこと：相補性原理の夢

鈴木 洋（名古屋大学）

2024 年のノーベル生理学・医学賞は、「マイクロ RNA とその転写後制御における役割」を発見した Victor Ambros 博士と Gary Ruvkun 博士に贈られることになった。大学院生 1 年（27 歳ごろ）から 15 年以上マイクロ RNA（microRNA, miRNA）の研究に関わってきたものとして、心から、両博士、おめでとう、そして、ありがとう！

マイクロ RNA の非対称性の謎を解く

マイクロ RNA の思い出はたくさんあるが、両博士の 1993 年の 2 つの論文を読み返して、マイクロ RNA の存在、マイクロ RNA 前駆体の存在、マイクロ RNA による標的 RNA の認識（3'UTR を介した制御、部分的な配列相補性、複数の標的サイトの存在）などについて、現在のマイクロ RNA の生物学の基本骨格がすでに明確に示されていることに再度気づく。

私自身のマイクロ RNA の研究の話をしさせていただく。マイクロ RNA の生合成経路では、マイクロ RNA 前駆体（pre-miRNA）が Dicer によって切断された後 miRNA 二本鎖となり、どちらかの RNA 鎖が Argonaute（Ago）タンパク質と安定的に結合しマイクロ RNA として機能する。pre-miRNA において 5'側にあった miRNA を 5p 型、3'側にあった miRNA を 3p 型と呼ぶ。最初のマイクロ RNA である lin-4、そして、Ruvkun 博士らによって発見された 2 つ目のマイクロ RNA である let-7 はどちらも 5p 型であり、現在の視点から見ると、そういうマイクロ RNA から見つかったのだなという運命のようなものを感じるところでもある（後述）。

2001 年以降、マイクロ RNA が遺伝子として非常に多いことがわかり、5p 型だけではなく、3p 型のマイクロ RNA や、5p 型と 3p 型が両方機能するマイクロ RNA も存在し、マイクロ RNA の RNA 鎖選択の比率は千差万別であることが明らかになってきた。この問題をしっかり解いてみたいと思い、2015 年に、マイクロ RNA の RNA 鎖選択の非対称性に関する統合的な考え方を提案している (1)。この論文では、哺乳類の Ago タンパク質が RNA 鎖選択に直接的に関係することをいろいろな形で検証しているのだが、実は、その論文の直後に、Ambros 博士も、線虫の Ago タンパク質（ALG-1）の変異体を用いて、Ago タンパク質が RNA 鎖選択に直接的に関与する論文を発表している (2)。

この論文をレフェリーとして読んだときに、一流の研究者のまさに persistence というものを感じたことを覚えている。

マイクロ RNA と疾患

マイクロ RNA の発現の異常がさまざまな疾患で重要であることは多くの研究で触れられている。マイクロ RNA の生合成経路が関係する遺伝的な疾患としては、DICER1 症候群（胸膜肺芽腫などのまれな腫瘍を発症する）、最近では、Argonaute 症候群（運動機能の発達の遅れなどの神経発達障害を呈する）などが挙げられる。DICER1 症候群で見られる DICER1 のホットスポット型点突然変異は、前述の let-7 などの 5p 型マイクロ RNA の産生を優先的に抑制し、let-7 はがんを抑制するマイクロ RNA の代表格である。Ambros 博士は、最近、Argonaute 症候群で見られる Ago タンパク質の変異の影響を線虫で解析しているし（再度 persistence!）(3)、マイクロ RNA でよく話題に出る体液のマイクロ RNA についての研究もしていたりする（こちらはヒト）(4)。

タンパク質をコードする遺伝子と比べて、マイクロ RNA はその遺伝子自体が短いこともあり、マイクロ RNA そのものに変異がおきる疾患はまだあまり知られていない。若年発症型難聴のサブタイプで見られる miRNA-96 の変異、眼科領域の EDICT 症候群で見られる miR-184 の変異、骨系統疾患のサブタイプで見られる miRNA-140 の変異などである。骨系統疾患のサブタイプで見られる miRNA-140 の変異は、カロリンスカ研究所の Giedre Grigelioniene 博士らが発見したものだが、ちょうど私がマイクロ RNA の非対称性に関する論文を発表し MIT でマイクロ RNA とスーパーエンハンサーの関係を解析していた頃に (5)、マサチューセッツ総合病院の小林竜也博士から共同研究をもちかけていただき、Grigelioniene 博士・小林博士・私のチームで論文発表に至っている (6)。今回のノーベル賞のプレスリリースでも、同じゲノムをもった細胞がどのように細胞の種類の多様性を確立しているのかという図が使われているが、マイクロ RNA とスーパーエンハンサーは密接に関係しており、細胞の種類に特異的なマイクロ RNA の発現パターンはスーパーエンハンサーによってきれいに説明することができる (5)。miRNA-140 は軟骨細胞特異的なスーパーエンハンサーによって誘導されるマイクロ RNA である。miRNA-140 の論文は、Grigelioniene 博士がカロリンスカ研究所所属だからというわけではないと思うが、今回のプレスリリースの詳細版で取り上げていただいている。

相補性原理の夢

私がマイクロ RNA の研究を始めたきっかけであり、今もマイクロ RNA で一番好きなどころは、「マイクロ RNA が配列の相補性をもって標的 RNA を制御する」というところにある。相補性に立脚しているから、予測可能なはずなのだけれども、一方で、siRNA と違い短いシード配列に依存しているから、標的が非常に多く、有り体にいうと遺伝子制御ネットワークを形成しているということになり、人間の知恵では簡単に予測できそうにない。結局のところ、生命科学や医学は全般的にこういうところへのアプローチはいまだ発展途上であると思う。マイクロ RNA と RNA 干渉は類似したノーベル賞受賞のトピックといえるが、こういう視点でみると、siRNA (RNA 干渉) とは対照的に、マイクロ RNA が、遺伝子制御のノイズや閾値、あるいは、ネットワークの安定性にどう影響するかという研究がこれまでに精力的にされてきたこともこの機会に言及しておきたい。

Victor Ambros 博士と Gary Ruvkun 博士はボストンの研究者である。いわゆるファージ研究の 3 賢人 (デルブリュック、ハーシー、ルリア) の内、サルバドル・エドワード・ルリアはマサチューセッツ工科大学にがん研究センター (CCR、現在のコークがん総合研究所) を 50 年前に設立し、今年 50 周年でお祝いをしているところである (以下敬称略)。ルリアの学生であったワトソンはハーバード大学で生物学の教授となっている。CCR に所属していた研究者として、ルリア以外に、デビッド・ボルティモア、利根川進博士、フィリップ・シャープ、ロバート・ホロビッツがノーベル賞を受賞しており、Victor Ambros 博士はボルティモアとホロビッツ、Gary Ruvkun 博士はホロビッツの弟子ということになる。さて、ファージ研究の 3 賢人の一人デルブリュックは、師であるニールス・ボーア (特に「光と生命」という講演) に大きく影響を受け、量子力学の相補性 (原理) (complementarity) の生物学バージョンを探求していたとされている。デルブリュックの求める相補性は、DNA の二重らせんモデルの相補性でもなかったようである。もし、デルブリュックが生きていたら、RNA の相補性によってマイクロ RNA 前駆体が形成され、相補性を介してマイクロ RNA が標的 RNA を制御し、転写因子とマイクロ RNA が相補的に存在する世界をどのように眺めるのだろうか。

マイクロ RNA が教えてくれたこと

マイクロ RNA は、私が初めて自分の頭で取り組んだ研究テーマである。「無知の知」「人間は考える葦である」「なぜ人間は学問をするのか」、そういうことを教えてもらった。改めて、Victor Ambros 博士と Gary Ruvkun 博士、おめでとう、そして、ありがとう！

参考文献

Suzuki, HI. et al.: Small-RNA asymmetry is directly driven by mammalian Argonautes., *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 22, 512-521 (2015)

Zinovyeva AY, Veksler-Lublinsky I, Vashisht AA, Wohlschlegel JA, Ambros VR.: *Caenorhabditis elegans* ALG-1 antimorphic mutations uncover functions for Argonaute in microRNA guide strand selection and passenger strand disposal., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112, E5271-80 (2015)

Duan Y, Li L, Panzade GP, Piton A, Zinovyeva A, Ambros V.: Modeling neurodevelopmental disorder-associated human AGO1 mutations in *Caenorhabditis elegans* Argonaute alg-1., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 121, e2308255121 (2024)

Geekiyana H, Rayatpisheh S, Wohlschlegel JA, Brown R Jr, Ambros V.: Extracellular microRNAs in human circulation are associated with miRISC complexes that are accessible to anti-AGO2 antibody and can bind target mimic oligonucleotides., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 117, 24213-24223 (2020)

Suzuki, HI. et al.: Super-Enhancer-Mediated RNA Processing Revealed by Integrative MicroRNA Network Analysis., *Cell*, 168, 1000-1014 (2017)

Grigelioniene, G. et al.: Gain-of-function mutation of microRNA-140 in human skeletal dysplasia., *Nat. Med.*, 25, 583-590 (2019)

microRNA と医療～臨床応用への長い道～

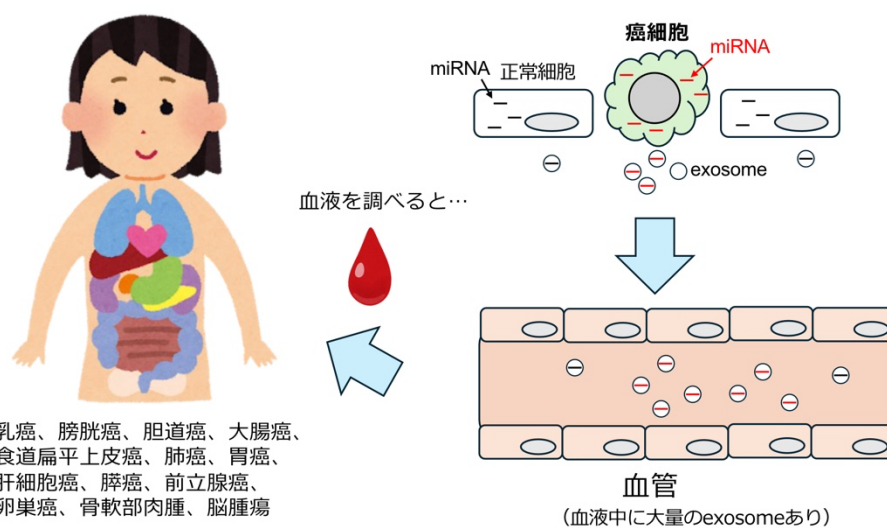
飯笹 久（島根大学）

microRNA(miRNA)の発見について、今年度ノーベル医学生理学賞は、Victor Ambros 博士と Gary Ruvkun 博士が受賞した。筆者は 2005～2009 年に米国ウイスター研究所の西倉和子先生の元に留学し、miRNA と前駆体 (pre-miRNA, pri-miRNA) の A-to-I RNA 編集について研究を行った。同じラボには大阪大の河原行郎さんがおり、日々色々な話をしていたのを思い出す。西倉ラボには、A-to-I RNA 編集について多くのノウハウがあったが、miRNA については話が違った。この当時は、miRNA 産生に必要な遺伝子も一部未解明で、実験ツールやプロトコルの多くを皆で自作していた。初期のサンガーシーケンスで使っていたでかいガラス板を使って miRNA の電気泳動をし、何もかもが手探りの状態であった。筆者は留学の 10 数年前に同じガラス板を使い、S³⁵ でシーケンスしていたので、難しいゲルを作るのは慣れていた（横 45 cm x 縦 70 cm ぐらいの PAGE ゲルを想像してほしい）。この実験はもうしないと思っていたが、人生、何の経験が役立つかわからない。留学時に、EB ウイルスの miRNA の研究を始めたが、この研究を今も続けている。つまり筆者の研究者生活は、miRNA に大きな恩義(?)があるわけで、こういう解説もゆるされるだろう。

先日、程さんが RNA 学会の会報に書いたとおり、miRNA の臨床応用はかなり難しい。最も困難な問題点は、標的とする臓器への特異的な核酸の輸送。この技術がまだ十分に開発されていないことだろう。だが医学では例え効果が認められても、既存薬より効果が低いと薬にならない。更に、副作用が強いとこれもまた薬にならない。薬は、有効性以外にも複数のフィルターをクリアしてようやく、皆さんの前に登場している。では miRNA の研究成果を医学に応用する方法は、他にないのだろうか？程さんのエッセイに少し触れていたのだが、ここをもう少し掘り下げて解説をしてみたい。実は、miRNA 研究の医学応用で、有望視されているのは臨床検査である。

40 代に突入すると、多くの人が人間ドックの検査を受ける。この時人間ドックの検査項目の 1 つに、“腫瘍マーカー”というのがあるのをご存知だろうか。癌になると、正常時とは違う色々なタンパク質が血中に出てくる。これを腫瘍マーカーという。この数値が変動してくれば、癌が体内にある確率が高い。癌というと、大きな手術だとか抗癌剤治療が頭に浮かぶ。ところが、胃癌や大腸癌の早期発見であれば、内視鏡で癌を取り除いて終了となる。もちろんしばらく定期検査は必須だが、早く癌を見つければ、治療

も簡単でかつ生存率も劇的に上昇する。驚くことに、非常に生存率の低い膵臓癌でさえ、超初期（ステージ0）で発見されれば、5年生存率は85.5%にも達する。つまり、癌治療では、検査による発見が非常に重要になる。ところが癌の早期では、腫瘍マーカーの発現は変動しないことがある。また、腫瘍マーカーが大きく変動していても、癌がないケースもある。従って、より鋭敏で特異性の高い腫瘍マーカーの探索が続いていたが、意外なことに、この定義にぴったり当てはまったのが miRNA だった。大部分の miRNA の発現は、癌になると低下する。しかし、miRNA によっては癌によって発現が上昇するものがある。細胞内で発現した miRNA は、細胞外小胞 (exosome) を使って体液へ放出される。exosome は、miRNA を含む小さな RNA を取り込んでおり、しかも、脂質膜で miRNA を包んでいるので RNase から保護され、非常に壊れにくい。そして、体液中の miRNA は血液へ移行する。つまり血液を使えば、一挙に多種類の癌を検査できることになる。このような検査を、多癌種早期検出検査 (MCED) という。現在、1回の検査で、13種類の癌（乳癌、膀胱癌、胆道癌、大腸癌、食道扁平上皮癌、肺癌、胃癌、肝細胞癌、膵癌、前立腺癌、卵巣癌、骨軟部肉腫、脳腫瘍）について、調べることができるように、臨床試験が進められている（図1）。また血液や体液（尿、唾液など）を使った miRNA の検査は、バイオベンチャーも独自に開発を進めている。



血液検査から、13種類の癌が検査できる。

図1 miRNA 検査による癌の検出。

もしかすると、この話はちょっと聞いた事があるという人は、RNA 学会では結構いるかもしれない。問題は、この話が今、どの段階にきているかである。先の13種類の癌を一気に同定する検査の場合、2010年代初頭から国立がんセンターの落谷孝広先生

(現：東京医科大)を中心に研究が進められてきており、癌患者のサンプルと、健常人の間に統計的に差があることは判明している。次のステップは無作為に検査を行い、陽性であった人に本当に癌があるのか？という点である。これも、臨床試験が進められているが、まだまだ解析は必要であろう。1つクリアしたら、つぎのスケールへ。臨床応用は時間がかかる。同じ RNA でも、例の RNA ワクチンが成し遂げたことが、いかにすごかったのか、理解ができるだろう（注：RNA ワクチンの場合、臨床試験はかなり大規模に行なっており、通常のワクチンと同様、統計解析もかなり厳密である）。

RNA 学会でマウスを使った実験結果が時々出てくる。その時に細胞実験と比べ、標準誤差が大きいのに気がつく。実験に使うマウスは遺伝的には均一だから、マウス 5 匹を調べても人間一人分に相当する。つまり、一人の人間でさえ、大きく数値が変動してしまうのに、数千人、数万人単位で有意差を出すのは、かなり大変な事である。従ってこの検査が、全国の基幹病院に通常検査として導入される（保険適応）には、まだ時間を必要とすると思われる。ただし癌以外にも、様々な病気で miRNA の発現は上昇している。このため人間ドックで miRNA の発現を調べ、病気を検出するという時代は、確実に来るだろう。

おまけで筆者の研究してきた EB ウイルスの miRNA について、少し触れてみたい。EB ウイルスは大部分の人が感染しているが、稀にリンパ腫、上咽頭癌、胃癌、などの癌を引き起こす。また、慢性活動性 EB ウイルス感染症という、難治性の病気を引き起こすこともある。このウイルスはゲノムサイズが 170kbp ほどもある巨大なウイルスで、ゲノム中に 44 種類もの miRNA をコードしている。このうち、40 種類はウイルスの感染維持に重要であり、このウイルスが引き起こす病気では、ウイルス感染細胞中で絶えず発現している。そして、EB ウイルス感染症に対する特異的な治療薬は存在しない。ということは、ウイルス miRNA の発現を低下させる薬は、抗 EB ウイルス薬となる可能性が高いことになる。筆者は、幸い 2024 年 11 月に教授になれたので（図 2）、この観点から、ラボの研究を進めていこうと思っている。ラボが発足直後なのでホームページは作成中なのだが、研究に興味がある方は是非ご一報いただければ幸いである。



図2 研究室の一コマ。留学生が多いのでポットラックパーティーをしている。ラボにはリタイアした臨床の先生も、研究にきています。

受賞によせて

若手科学者賞までのモブの 20 年

小林 穂高（徳島大学・東京大学）

RNA 学会の皆さま、こんにちは。徳島大学 先端酵素学研究所と東京大学 定量生命科学研究所でお世話になっております、小林穂高です。2023 年 10 月から、若手 PI として研究分野を持たせていただき、RNA の細胞内 1 分子イメージングを武器に自分色のサイエンスをどんどん進めるぞと意気込んでいます。ラボにご興味ある方いましたら、いつでも気軽にご連絡ください（ラボウェブサイト：<https://sites.google.com/view/h-kobayashi-lab>）。

このたび RNA 学会からご推薦いただき、文部科学大臣表彰 若手科学者賞をいただくことができました。microRNA は細胞内においていつ・どこで機能しているのか？といった、これまで見落とされてきた時空間的な側面に光をあてた点をご評価いただき、「RNA サイレンシングの細胞内時空間動態/制御の萌芽研究」という業績での受賞となりました。これもひとえに、3 人の恩師である 福田光則先生・泊幸秀先生・Robert H. Singer 先生をはじめ、困った時に手を差し伸べてくださる先生方、励まし合える同世代の仲間たち、至らない僕をサポートしてくれるラボメンバー、、、とにもかくにも沢山の人ののおかげです。文部科学省との橋渡し役を務めてくださった、RNA 学会の足達俊吾先生にも大変お世話になりました。才気あふれるスーパースターたちと比べ、僕はまさにモブのような研究者ですが、いかに多くの人たちに助けられてきたか、という一点においては負けない気がしています。これまで若手科学者賞を受賞されてきた RNA 学会のお兄さんお姉さんたちに倣い、どういった紆余曲折を経て若手科学者賞の研究に至ったか、何か一つでも学生さん・ポスドクさんのヒントあるいは反面教師になればという思いで、とりとめなく書いていこうと思います。何の役にも立たないかもしれませんが、しょうもないネットニュース感覚で読んでいただければ。

20 年も前の話ですが、栃木県の宇都宮高校に通っていた僕は、宇都宮高校が文部科学省のスーパーサイエンスハイスクール (SSH) に指定されたおかげで、地元の宇都宮大学で研究の真似事をする機会に恵まれました。GFP に SKL 配列をつけることで、オルガネラの一つ、ペルオキシソームを可視化しようという実験です。真っ暗な部屋で接眼レンズを覗きこむと、まるで夜空にきらめく星のように細胞が光り輝いていました。研究者にとっては日常の一コマですが、生まれて初めて蛍光顕微鏡を覗きこんだあの瞬間の神秘的な感覚は、今でも覚えています。研究者になろうと思ったのは 17 歳のこの

時です。SSH でお世話になっていた東京薬科大学の大島泰郎先生のご研究に憧れがあり、東京薬科大学を受験しましたが、合格して大学にお電話したところ、基礎をやるなら薬学部より理学部に行きなさいと言われ、そうなのかと東北大学の理学部に進学しました。

学部 1,2 年生のころは興味のある研究室に見学にいたり、図書館で The Cell を読んだりするくらいで、ちゃんと研究をはじめたのは学部 3 年生の時です。正規の研究室配属まで待つこともないだろうと、理研の若手 PI (独立主幹研究員) としてブイブイいわせていた福田光則先生が東北大学に異動されるタイミングで、福田先生のラボに入れていただきました。当時、若気の至りでたいそう生意気だった僕を根気よく育ててくださった福田先生には、今も頭が上がりません。福田研では、オルガネラ間の物質輸送 (小胞輸送・メンブレントラフィック) を制御する Rab タンパク質について、イメージングをメインに研究していました。研究ってこんなに楽しいんだ、そしてモブなりに人よりバット振るぞという気持ちで、9 時から 25 時まで研究していました (が、ラボメンバーはほぼ同じ生活リズムだったので、人よりバットを振るには至りませんでした)。顕微鏡を覗いているとよく時間を忘れてしまい、睡眠不足がたたったのか、徹夜あけの学部 4 年生の誕生日に急性虫垂炎になって緊急手術→入院したりしましたが、退院日に病院から直接ラボに行き、そのままプログレスレポートをするくらい研究に首っただけでした。研究に熱中していたら、彼女から「私と細胞どっちが大事なの?」と愛想を尽かされ、研究に熱中していたら、運転免許が失効して通学用のバイクにも乗れなくなり、これは困ったと立派な十円ハゲができましたが、同じく研究に明け暮れていたラボの親友が「大丈夫だ、安心しろ」と言って極太マッキーで頭皮を塗りつぶしてくれたりして、楽しく日々を過ごしました。そんな折に、福田研の助教の先生が、後期エンドソームというオルガネラが RNA サイレンシングの活性制御に寄与しているという論文をジャーナルクラブで紹介してくれました。普段から、ノックダウン実験に siRNA による RNA 干渉を多用していた僕にとって、それまで小さな RNA はあくまで「研究ツール」でしたが、小さな RNA は「研究対象」としても面白そうだという意識が芽生えました。その後、学部 3 年生の時に選んだ研究分野にこのま



写真 1: 恩師 1 福田光則先生 (右)。Cold Spring Harbor Asia にて。

まいるのもきっと楽しいけれど、それから一回り成長した博士号を取るタイミングで、研究者としてやっていく研究分野を選び直してみたいという気持ちが大きくなり、えいやと RNA の分野に飛び込むことにしました。

一体どの研究室に行くべきか、そう思いながら色々調べた中で、泊幸秀先生という若手のスーパースターが東京大学にいることを知りました。泊研の論文を読むにつれ、microRNA がどのようにして機能するのかという基礎の基礎を、磨き抜かれた生化学で、パズルのピースを一つ一つはめるように紐解いていくサイエンスに心打たれ、えいやとメールを送りました。何度も推敲して、福田先生にも見てもらい、誤字脱字がないかまなく確認して、数日かけて長いメールを書きました。すると、泊さんからあつという間に短い返信があり、すぐにラボ見学の予定を組んでくださり、泊研から学振 PD に申請させてもらえることになりました。ラボ見学の最後、泊さんから「今やっていることとずいぶん違うけど、本当にうちでいいんですか？」と聞かれ、慣れ親しんだ研究分野から、右も左も分からない研究分野に飛び込むことへの不安が、心の中で一気に膨らんだことを覚えています。それでも一瞬泳いだ目の先に、ふと泊さんの Cell の論文が目に入り、この人のサイエンスを盗むんだと自らを奮い立たせ、よろしくお願ひしますと答えました。勇気を出して、コンフォートゾーンから出ることを選んだあの時が、今に至るターニングポイントだったように思います。最初は上手くいかないことだらけで、丸2年間ほど全くポジティブデータが出ず、輝いているスター研究者たちと比べ自分には何が足りないのかと比較表をしたためるくらい悩んだりもしましたが(先述の彼女→今の奥さんが毎日おいしいご飯を作ってくれていたもので、十円ハゲはできませんでした)、何とか3年目くらいから歯車が回り始めていきました。なかなか芽の出なかった僕を、それでもいつも温かく支えてくださった泊さんには、感謝しても感謝しきれません。泊さんがいかにいいボスかという小林さんの話はもう聞き飽きたとよく言われるので、今日はぐっと堪えます。今思うと、僕の場合、研究分野も(メントラ→RNA)、研究技術も(イメージング→生化学)、研究対象も(mammal→drosophila)、一度にがらりと変えてしまったので、自分のキャパの限界ギリギリだったように思います。50ml チューブにエタノールを 55ml 入れてフタ閉めるくらいギリギリでし



写真2：恩師 2 泊幸秀先生 (右)。研究室にて。

た。自分にとってどこまでが勇敢なチャレンジで、どこからが無謀な紐なしバンジーなのか、大きな決断の前には、学生さん・ポスドクさんにもよく自問自答・自問他答していただければと思います（才能 MAX のスーパースターたちは、自分を基準にアドバイスすることがあるのでご留意ください）。

microRNA について生化学を用いて研究していたころ、ずっと気になっていることがありました。microRNA はどのようにして機能するのか？という how の部分にはみんな注目している一方で、細胞内においていつ・どこで機能しているのか？という when・where は見過ごされているという点です。ですが、microRNA 研究のメインストリームである生化学は、この問いに答えるのには向いていませんでした。生化学では microRNA の活性などを「試験管内で」解析することが主だからです。ではどうすれば microRNA の時空間的な側面に切り込めるだろうか。もともと細胞生物学の出身でイメージングが好きだった僕は、microRNA が機能する様子を「細胞内で」実際に見ることができればいいはずだ、これができれば microRNA がいつ・どこで機能するのか自ずと分かるはずだと考えました。ですが、タンパク質とは異なり、RNA のイメージングは一般的ではありません。そんな折に、泊研の助教の先生が、RNA の 1 分子イメージング技術を確立した米国の living legend、Robert H. Singer 先生の論文をジャーナルクラブで紹介してくれました。直感的に、Singer ラボ (Albert Einstein College of Medicine / HHMI Janelia Research Campus) に留学すればできそうだなと思いました。当時、泊研の助教にさせていただいたばかりのタイミングでしたが、泊さんは僕の第二のチャレンジを全面的に応援してくださり、そこで、microRNA の機能を可視化するプロジェクトをやりたいですと Rob にメールを打ちました。今になって思えば、あれだけの御所の先生に何のつてもなくメールするのはなかなか無謀で、最初はメールの返信がありませんでした。が、それでも Rob のラボに留学したかった僕は、メールの文面やタイミングを変えながらアプローチを続けたところ、6 通目のメールの後に Rob が「推薦書を送ってくれるかい？フェローシップはとれるかい？」と反応してくれました。当時のボスである泊さんに加え、福田先生と Nicholas Ingolia 先生 (UC Berkeley) がすぐ推薦書を書いてくださり、さらに大

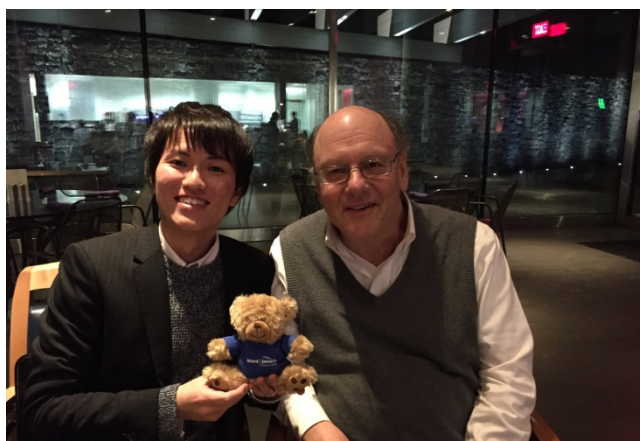


写真 3：恩師 3 Robert H. Singer 先生（右）。HHMI Janelia Research Campus にて。

好きな泊研 OB の方が、Janelia で直接 Rob に僕を売り込んでくださり、はれて海外学振で留学することができました。3年間の留学中、いつも「Hotaka, うまくいっているかい?」という言葉呼び水に、研究だけでなく、現地での生活や家族の心配事など、何から何までサポートしてくれた Rob には、感謝の思いでいっぱいです。留学を終え日本に帰るとき、新型コロナのパンデミック中だったにも関わらず、いいから送別会やるぞと言ってくれたり（もちろん感染対策を徹底した上で）、Rob は僕だけでなくラボメンバー全員から愛される最高のボスでした。Robのおかげで、microRNA が細胞内で機能する様子を世界で初めて可視化することに成功し、その時空間解析を行うことができました (Kobayashi & Singer, 2022, Nature Commun.)。そしてこれが、若手科学者賞のメイン論文になりました。

4000 文字程度で、とのお話でしたのでこの辺りで、、、。本当は 3 人の恩師だけでなく、これまでのキャリアの大事な局面（ラボ選び・グラント・ジョブハント・研究場所などなど）でここぞとご支援くださった先生方についても、エピソードと共にお名前を出したかったのですが、今回は我慢しまして次の機会に。徒然なるままに書いてしまいましたが、研究者を志してからの 20 年を振り返ると、やはりいつも誰かに助けられてきました。純粋に運がいいという部分もあると思いますし、もしかすると毎日の基本的な挨拶や、相手をリスペクトしていることが伝わる言動、モブはモブなりにもがいている姿などが、まあ助けてやるかという気持ちを引き寄せた部分もあったかもしれません（何度かそう言われました）。これからは、助けてもらうだけでなく、大切なラボメンバーをはじめ、より若い人たちの大事な局面を助けてあげられるよい PI にならねば。この文章を書く機会をいただいたおかげで、改めてそう感じました。頑張りますので、RNA 学会の皆さま、今後ともご指導のほどどうぞよろしくお願いいたします。



写真 4：若手科学者賞のお祝い会をしてくれた RNA 学会の先生方・仲間たち。

研究室紹介

20年経て tRNA 研究に還る (前編)

齋藤 都暁 (国立遺伝学研究所)

「tRNA 屋さんになったの？」と声をかけられることが多くなった。最近出した論文のおかげか私のイメージを少し変えることになったようで嬉しく感じた。2017年4月に遺伝研でラボを立ち上げて7年も経過しており、新しい環境に適応しつつ自分探し(研究探し)を続けた数年だったように思う。この夏に、編集幹事の岩川さんと東京での日本 RNA 学会年会の際に立ち話していたところ、ラボの立ち上げ報告は結構あるけど、その後どうなったか?というような話はあまり聞かないから一筆どうですか?という話になり、ちょうど良い時期と思ったので、これまでの経過を書いてみたい。

リソースプロジェクトってなんだ?

日本 RNA 学会員の多くは分子レベルの問題に取り組んでいることと思う。私もその1人で、生き物を使うにしてもショウジョウバエはすぐ潰していたし、研究を手軽に進められる培養細胞 OSC(Ovarian somatic cell)の確立もあって、生き物そのものを活用していたかというところではなかった。そのため2017年に遺伝研に着任しショウジョウバエリソースを引き継ぐとなった際、一体どんな仕事なのか想像もつかなかったし、そこを良く理解した上でアプライしたわけではなかった。新しい道を自分でゼロから開拓するというより、上から降って与えられた環境によって否応がなく適応するしかなかった。このようにして新しい方向に向かわざるを得ないことになったわけだが、数年経過した今になって考えると、この転機は人脈の飛躍的拡大、新しい実験系の獲得という点で非常にポジティブに働いたように思う。バイオリソースを集約的に管理することは日本全体の研究費支出の効率化にも繋がるので、今後も事業継承、つまり後任人事が実施されると予想される。日本 RNA 学会会員の中には、リソース事業とは縁遠いからとアプライを躊躇する方も多いと思うが、1 リソース事業者の経験が参考になればと思い、仕事内容を紹介することから始めたい。

「大学共同利用機関法人」としての遺伝研

遺伝研は戦後間もない 1949 年に設立されたが、当時の年報が公開されており

(<https://www.nig.ac.jp/nig/ja/about-nig/yoran>、写真 1)、当時の経済状況、地政学、G.H.Q との交渉など、現代では考えられないほど困難な状況下で研究所を作ったことが分かり、頭が下がる。学会員の多くがご存知とは思いますが、日本の RNA 研究に多大な貢献をいただいた三浦謹一郎博士の記載は 1969 年の第 20 号年報から拝見できる。1971 年、文部省は全国の大学の研究推進をミッションとする大学共同利用機関を設定していたが、1984 年の改組によって、遺伝研は大学共同利用機関に組み入れられた。遺伝研は設立当初から遺伝資源や遺伝情報整備、最先端の研究を推進することによって国内研究の発展を下支えしてきた。さらに、毎年 10 から 20 の研究テーマについて多数の研究者を遺伝研に招聘した研究会を実施し、共同研究の推進をしている。私は、こういった遺伝研の活動は着任まで特に意識しておらず、第一線の研究を行なっている研究所、としてのイメージしか見ていなかった。しかし実際に仕事を始めてみると、自分の研究以外の活動割合がどのくらいになるのか分かってくる。私が主に参画するリソース事業（以下、ナショナルバイオリソースプロジェクト (NBRP)）は、動物・植物・微生物・ウイルスなど多様な系統と遺伝子材料を保存し、提供するとともに、ゲノム情報等の整備を通じて付加価値向上も担う文部科学省のプロジェクトである（一時期 AMED の管轄下にもあった）。NBRP は 2002 年から 5 年を 1 タームとして更新、継続され、現在第 5 期となっている。NBRP は収集・保存・品質管理・提供を行うが、新しい系統の開発は対象外である。海外のストックセンターでは、全経費の一定の割合を自身の研究、開発に使用しても良いとなっているケースを聞いたこともあるが、NBRP では明確に線引きをしている。従って、NBRP は科研費などの一般的な研究費とは位置付けが異なり、自分の研究をするには科研費などの研究費を別に獲得する必要がある。リソースの提供に際して研究者には料金が請求されるが、それは提供によって失われた系統の復元のための費用だけ請求される。海外のストックセンターでは維持費用も料金として上乗せされることから、一



写真 1：遺伝研年報 昭和 24 年(1949 年)からの活動記録年報が遺伝研図書館に収蔵されている。当時の厳しい国内情勢の中、どうやって遺伝学の基幹研究所の設立を実現させたか読み取ることができる(HP にて公開している <https://www.nig.ac.jp/nig/ja/about-nig/yoran>)。特に 1954 年の創立 5 周年記念記録は当時の写真や設立過程について詳細が記載されており、興味深い。

一般的に海外に比べて NBRP から購入した方が安く系統を手に入れられる。

ではここで実際の仕事内容に触れたいと思う。私自身は NBRP で保存している系統を直接お世話することは普段なく、事務仕事を主とする。春には費用計画、収集、保存、品質管理、提供の目標を数値化文章化し、実施計画書に記載する。細かい人件費計算などは秘書さんにやってもらえる。提出後は PD や PO からの意見や質問に対応し、最終版を提出する。年間を通じて、ショウジョウバエの場合は 2,3 日に 1 度は注文が入る。ユーザーから質問やクレームが来る場合もあるので、それに対応、改善していく。クレームのほとんどはパターン化しているので私以外で対応してもらっているが、新しいケースについては適宜判断を下す必要がある。国の制度が変わる場合（最近ではインボイス制度）など、対応に時間や費用を要する場合もある。研究者からの専門的な質問もある一方、学生がハエの使い方が良くわからないから教えてくれと言ったざっくりとした質問や、小学生からショウジョウバエの飼い方について質問を受けることもある。ストックセンターはあまり国内にないので、外部から研修や視察の一環として来訪する場合もあり、その対応も行う。さらに学会でのリソース紹介など広報活動を行う。年度末には実施報告書に記載するが、収集、保存、提供、提供した系統を用いた論文のリストアップと数の集計、その中から数報について成果をわかりやすい形でスライド化（ポンチ絵）にする、などの作業がある。もちろん数値は重要な指標であり、これに大きな変化があった場合は研究動向などの変化を自分なりに分析し、対応を提案する。年に 1 度以上、ショウジョウバエ研究者 10 名程度を主体とする NBRP 運営委員会で活動概要を説明、今後について議論し、実施計画書に反映させ、ユーザーとの連携を図る。もちろん雇用している方々の労務管理、系統の消失リスクに対する対応、老朽化機器についての対応、長期的なビジョンをどうするか、海外リソースセンターやデータベースへの対応、など多方面に気を配る必要がある。さらに、5 年タームの間、中間審査、事後評価があるので、中間審査報告書、事後評価報告書を作成、ヒアリングなどを受ける。さらに次の期が始まる際は公募となるので、5 年間の計画立案、数値目標等の設定を行い、審査を受けることとなる。もし不採択となれば、ハエコミュニティ全体に多大な迷惑がかかるので気が抜けない。

さて、ここまで読んでみなさんどうお感じになったでしょうか？大変そうだった方も多いのではないのでしょうか。実際、5 年間のタームが一巡するまでは本当に大変だった。私が着任した当時ショウジョウバエ業界の方から激励を受け、やはりストックセンターは大切だと感じると同時に、疎かにしたら相当迷惑をかけるだろうというプレッシャーは感じた。ハエは凍結保存ではなくほぼ全ての系統を生体として維持する必要がある。梅雨時は湿気でハエが餌に埋もれ、冬は餌が乾燥し幼虫が上手く餌を食べ進められずそのまま死ぬケースがある。夏は輸送時にヒートショックで死ぬことが多く、再送と

なるケースが後を絶たない。もちろん研究は年中休みなく進める必要があるので、夏場は無事にハエが届かないという国外からの苦情も理解できるが何度送っても途中で死滅するケースがあり申し訳なく思う。コロナ禍では、日本の物流は機能したが海外の物流が途絶える、もしくは長時間化したためハエが届かない、死滅した、というケースが頻発した。センターでの維持においても、餌に使う乾燥酵母の製造国がやむなく変更となり、品質が若干変わったのか良く分からない理由で大量のストックが死滅したことがあった。その際は本当に半年ぐらいセンターが危ないと感じながら過ごし、対応に追われたことがある。夏に見かける鬱陶しいコバエに比べて研究用のショウジョウバエはなんと脆いものかと感じる。さて、以上を読み進めると誰もリソース事業をやりたがらなくなってしまうそうなので、ここからはメリットについて紹介する。

リソースセンター運営のメリット

リソース管理者のメリットは様々あるが、着任から時系列で紹介する。第一のメリットとして、着任後 20 名ほどの技術補佐員と助教など全スタッフを引き継いだことが挙げられる（写真 2）。ショウジョウバエは比較的大きなリソース事業であるので関与するスタッフの数も多い。私の着任は、小規模会社の社長だけが替わるようなものである。すでに会社内メンバーの連携は完璧で事業を滞りなく進行しており、どう運営されているか教えてもらうことができた。従って、着任初期は運営の苦労はなく、自分の研究について考える余裕もあった。勿論、計画書や報告書などの仕事も入るが、前任の上田龍先生がとても親切で、たくさんのことを教えてもらえたので特に困ることはなかった。つまり、ヒト、モノ、ハエが揃った状態であり、生化学の部分を充実化するだけで自分の研究を開始することが可能だった点がメリットとして大きいと感じた。第二のメリットとしては新しい人脈形成である。これまでショウジョウバエ個体を扱った経験がなかったことから、ハエ業界の知り合いといえば、日本 RNA 学会に所属している研究者のみであったが、様々なショウジョウバエ関連会議に参加することで一気に交流の範囲が広がった。実際、共同研究に発展したケースもあり、ほぼ 1 年に 1 報は共同研究論文を発表できたことは大きい。このような共同研究の推進は大学共同利用機関法人の責務とはいえ、もし自分の力で一から構築しようとしてもこうはならなかったに違いない。日本 RNA 学会同様、日本ショウジョウバエ研究会(J-fly)も研究者間の繋がりも深く、ざっくばらんな議論が展開され、とても面白い。就任後しばらくしてあったショウジョウバエ関連学会の懇親会で、リソース管理を始めたということで挨拶させていただいたが、少し緊張していたかもしれない。でもその後とある重鎮の方に、「堂々としてればいいんですよ。逆らったらリソースあげないよ、ぐらいの勢いで」。と言っていたのを今でも覚えている。もちろんそんな横柄な態度を取るつもりはないが、だいぶ緊張が

ほぐれてリソースも研究も楽しめそうだと感じたことを今でも覚えている。やはりユーザーの方に感謝してもらえる、というのは意欲に直結する。また、多様なハエリソースを扱っているということもあって、ヒト希少・未診断疾患研究(IRUD)に参画する機会を得た。日本には4万人を越える希少未診断疾患患者が存在し、診断確定や治療法の開発が待たれている。希少ゆえに確定診断できず(つまり病名がつかない)、原因もわからないまま、病院を転々とするケースもある。もちろん診断がつかないため患者本人は苦しんでいても、なぜ苦しむことになっているのか分からず苦悩する。もちろん難病指定にもならないので、手厚いサポートもない。近年、NGS技術の進展を背景として、希少未診断疾患の原因遺伝子変異候補(VUS: a Variant of Uncertain Significance)が比較的安価に見出すことが可能となってきた。ただ、それが病原性変異であるかどうかは患者が希少なため、証明できない。そこでAMEDでは、より安価かつ遺伝学的エビデンスを増やせるモデル動物でVUSの検証をし、診断や治療法開発の一助にしようという取り組みがなされ、現在も続いている。この過程でいくつかのVUSの評価を医学系研究者と連携しながらハエ遺伝学でサポートできた。このように医学系研究者なども含め新たな人脈形成に繋がったこともリソース事業運営のメリットの一つに感じる。最後に第三にして最大のメリットは自分の研究にリソース自体を活かせることにある。これはもちろんNBRP事業経費を自身の研究に流用するというのではなく、ハエがたくさん手元にあるという状態自体が研究に役に立つというものである。同じくリソース管理をしていた別の先生とお話した際、「リソース事業ばかりをやっていたら段々とモチベーションが低下してくるので、自分の研究にリソースを活かすことを考えると、事業にも身が入るし、研究も進むよ。」と心構えを教示いただいた。確かにそうだと感じて自分のRNA研究にどう活かそうかと考えてきた。遺伝研のハエリソースはRNAiシステムやノックアウトシステムなどのLoss of Functionのシステムを収集している。国内外の研究者からの寄託を受け、リソースのラインナップに加えることもある一方、自身で作ったハエを収集する場合もある。遺伝研は研究コミュニティーに資する遺伝資源の開発もミッションの一つであり、運営費交付金を原資として新しいリソースを作る遺伝資源事業を推進している。私のラボではこれを原資にLoss of Functionのシステムを作成しており、日本でも屈指のトランスジェニックハエの作成能を持つ人員によって行われている(この人員も引き継いだ)。このリソース開発は高い公共性がなければならず、自分の研究、例えばRNAに関わる遺伝子群を中心にLoss of Functionシステムを揃える、といったことは許可されない。この運営費交付金によってサポートされる部分が適切に行われているかも毎年報告、審議を受ける必要がある。このような形で作った網羅的機能消失変異体ハエが遺伝研には整備されている。費用対効果を考えると重要な遺伝子から順に集めるという考えもあるが、先ほど述べたように運営費交付金でサポートされるリソース開発は高い公共性がなければならぬことやランダムに作ったシステムの方が予想外の発見につな

がりやすい、といったこともあり、とにかく網羅する形で作って世の中に公開している。ハエ以外の動物種で何か重要な遺伝子について論文報告された際、偶然ラボにショウジョウバエオルソログのノックアウトハエが存在する場合がある。実際にそのハエを観察すると、ハエでも類似した表現型、例えば致死になりそうだといいことが予測できたり、逆のケースもある。もちろん私たちの作ったハエが2次的変異をもつ可能性もあるが、こういった情報にすぐアクセスできる環境にあるというのは恵まれていると言える。いつかこの Loss of Function の系統群から何かレポーター遺伝子の発現を指標としたスクリーニングを試みたいと常々考えている。これまで大規模なスクリーニングは頭に浮かんだとしても自分でやろうとは思わなかったが、現有するリソース（写真3）をみると以前は考えもしなかった野望（妄想）が芽生えてワクワクする。また、餌替えのたびに古親が捨てられていく様を見ると、自分が活用しないとハエにいつか祟られるのではないかとも感じる。

かなり長くなってしまったので、ここでいったん区切らせていただき、次回に tRNA 研究に行き着いた経緯を紹介する。

（注）本来であれば、ここで感謝しご紹介すべき恩師、学生、同僚、共同研究者がたくさんいますが、誌面の都合上で全てを記載できなかったことをお詫び申し上げます。



写真2：遺伝研着任直後の集合写真。前列右から2番目が筆者、4番目に上田龍先生、さらにその左隣には京都工芸繊維大学でNBRPショウジョウバエ第1期の課題代表者だった山本雅俊先生（数週間ご一緒できた）。リソース立ち上げ時の苦勞が測り知れないほど大きいことは、引き継いだ身として確信できる。上田先生は「もう齋藤さんのラボだから」と言って自身は目立たないよう気遣いながら、必要な引き継ぎをして1ヶ月も経たずにラボから離れた。



写真 3: 遺伝研のハエリソースの一部。数万に及ぶハエ系統は圧巻。それを日々ものすごいスピードで餌替えする作業員の皆さんの手技も圧巻です

参加報告

The complex life of RNA 参加報告

中山 千尋 (九州大学)

九州大学・野島研究室博士課程3年の中山千尋と申します。新生 RNA 解析を用いて、RNA ポリメラーゼ II の転写終結制御をテーマに研究しております。この度、RNAJ Travel Fellowship Program に採択いただき、ドイツ・ハイデルベルグで開催された EMBL Symposium・The complex life of RNA に参加いたしました。この度はその参加報告をさせていただきます。

EMBL Symposium の一つである The complex life of RNA は、EMBL ハイデルベルグで2年に一度開催される学会です。EMBL ハイデルベルグは、ハイデルベルグ旧市街から車で20分程度の山の中にある研究所で、周辺には牧場や森が広がる自然豊かな場所に位置しています。ハイデルベルグ旧市街にはハイデルベルグ城や哲学の道があり、歴史的な街並みを楽しむことができます。ハイデルベルグはアカデミックで国際的な都市としても知られており、街中でも英語が十分に通じます。学会会期中は、市内各地と研究所を往復するシャトルバスが出ており、市内のホテルに滞在して学会会場に向かう方が多かったです。シャトルバス内も参加者と交流する良い機会ですので、今後参加される方は是非利用されてください。

実は、今回の学会参加前に、英国に1週間滞在しました。レスター大学とキングスカレッジロンドンの共同研究者の元を訪れ、セミナーも開催してもらいました。単独での海外出張でしたので、とても緊張しましたが、大きな達成感を得ることができました。クリック研究所も見学させてもらったり、食事もご馳走になったり、ロンドンを堪能した後、ロンドン郊外にあるヒースロー空港からフランクフルト空港に向かいました。フライト時間は1時間半と、福岡から東京よりも短いくらいです。電車だと複数の電車を乗り継いで7時間ほどかかるようです。フランクフルト空港からハイデルベルグまではDBと呼ばれるドイツの鉄道で1時間ほどかかります。ロンドンを堪能したツケなのか、今回はフライト・DB両方の大幅な遅延に見舞われ、ロンドンを出てからハイデルベルグに到着するまでに結局8時間ほどかかりました。一度EMBLのバイオインフォマティクスのコースに参加した経験があったため、ドイツの交通網には慣れたつもりでしたが、予想外のトラブルにかなり困惑しました。最安値のDBのチケットを購入すると、たとえ同じ区間であったとしても予約していない番号の電車に乗ることができず、

自分の予約した番号の電車が来るのを辛抱強く待つしかありません。新幹線の自由席のような制度が存在しないことに不便さを感じました。DB の遅延・運休は日常茶飯事だですので、スケジュールがタイトな場合には、多少高くても融通の効くチケットを購入すると思います（研究室のボスに最安値のチケットの購入を強制されたわけではないことを強調しておきます）。

さて、学会が行われた会場は、EMBL Advanced Training Centre(ATC)と呼ばれる建物で、DNA の二重螺旋構造を模した建築が特徴的です。学会会期中は毎日 ATC に通いましたが、足を踏み入れる度にその建築に感動していました。ポスターの設置箇所も、番号によって Helix A/B と指定されます。



写真 1. ATC の建築

初日は夕方からプログラムがスタートしました。会場に到着して参加手続きを済ませると、まずは夕食をとるスケジュールになっていました。夕食後の午後 8 時からクライオ EM を用いた複合体構造解析で有名な英国 MRC LMB の Lori Passmore 先生による Keynote Lecture がありました。Poly A tail の長さの調節機構について、最新の知見を発表されていました。個人的に転写終結の研究をしていますので、大変勉強になりました。その後は各自ポスターを設置し、希望者は 22:30 まで残って自由にポスターを閲覧できるようになっていました。ポスター設置で印象的だったことは、写真撮影可否の意思表示、キャリア関連の意思表示(PhD/ポスドクポジションを探している・PI としてポスドクを探しているなど)、コラボレーター募集中等のカードが事前に用意されており、ポスター発表者は自分の状況に合うカードをポスターと一緒に掲示することができる点です。私は日本の学会でこのようなカードを見たことがなかったため、合理的なシステムだと思いました。

2 日目以降は、連日朝の 9 時から夜の 8 時過ぎまで学会プログラムが休みなく続き、体力的にとっても大変でしたが、RNA にまつわる様々な研究を聞くことができ、学ぶことばかりでした。シンポジウムの名前の通り、RNA の転写から輸送・分解という RNA の一生を網羅する、幅広い RNA 研究の演題がありました。研究に用いられているモデルも、ヒトや酵母だけでなく、植物や魚など多岐に渡っていました。私の研究は RNA シーケンス解析をベースに研究しているため、タンパク構造や RNA 修飾の研究アプローチは新鮮に感じられました。また、ロングリードシーケンサーを用いたアイソフォーム

解析・poly A tail の長さの研究も印象的でした。質疑応答時間には、大御所の先生だけではなく、学生が積極的に質問している姿に感銘を受けました。とても堂々としていて、かつクリティカルな質問をする方がいて、てっきりポスドクの方だろうと思っていたら、博士課程に進学して1ヶ月の学生と知って驚くと同時に、海外の学生のレベルの高さに圧倒されました。自分も一度だけ質問してみました。常套句かもしれませんが、Good Question と発表者が言ってくれて嬉しかったです。また、国際学会なだけあって、さまざまなアクセントの英語が飛び交っていました。臆せず話してみることの重要性を学びました。

ポスターセッションは、初日の夜に目星をつけたポスターを中心に回りました。トップラボに所属する学生や研究者と直接話す機会は国内学会ではなかなかないため刺激的でした。そして、彼らもデータの再現性や解析に苦戦している話を共有してくれ、自分も地道に頑張っていくしかない、と勇気をもらいました。私のポスター発表は2日目にあり、Helix A の上の方で行いました。エピジェネティック変化が転写終結に与える影響について発表をさせていただきました。トップレベルの RNA 研究者や転写の専門家と濃いディスカッションができ、研究内容について沢山のフィードバックをいただきました。

発表の間のコーヒブレイクの時間になると、参加者のほぼ全員がホールに出てきて、コーヒーを手に交流していることが印象的でした。私は今回一人で参加したため、まず話し相手を探すところからでした。同じラボから複数人で来ている人がほとんどでしたが、勇気を持って話しかければ、どのラボの人も会話の輪に入れてくれました。他には、面白い発表をしていた若手の研究者や、同様に一人で参加している方に話しかけてみるが多かったです。この学会では、全日程を通して昼食・夕食を参加者と共にするため、会話の輪に入る積極性と勇気が必要です。食事の席は自由でしたので、話したい人の隣に座れば自然と会話が弾みました。私が博士課程であると告げると、まずは今後のキャリアの予定（アカデミアかインダストリーか）を聞かれることに驚きました。アカデミアに興味があることを伝えると、いろいろな方が欧州各国のアカデミックキャリア事情について教えてくださりました。余談ですが、ほとんどの人が LinkedIn・X・Bluesky のアカウントを持っていて、仲良くなるとそのアカウントを交換することが多かったです。国際学会に参加される際には、事前にこれらのアカウントを作って挑まれた方がいいかと思います。紙の名刺交換は一般的ではありませんでした。（何人かに紙の名刺をわたしてみたところ、珍しがって喜んでくれましたので、印象を残すという点では有効かもしれません。）

また、日本人参加者の方にもお会いすることができました。特に、大阪大学の廣瀬哲郎先生が招待講演者としていらっしゃっていました。製薬会社の方や海外で PI をされて

いる日本人研究者の方もいらっしゃいました。2日目の夕食の際、英語でのソーシャライズに少し疲れてしまっていたところ、日本人の先生方の集まりに誘っていただきました。日本の学会でお見かけしても、ゆっくりお話することが難しい先生方から研究や留学生活について貴重なお話を伺うことができ、感激しました。

学会最終日の夜には、お酒が振る舞われ、プロのバンドによる演奏を聴きながら、歌ったり踊ったりするパーティーが開催されました。さらに、パーティー会場に学会公式のフォトブースが設置され、思い出に写真を撮ることが可能でした。持ち帰った写真は大切にラボに飾っています。ハードなスケジュールの学会でしたが、最後まで皆さんバイタリティに溢れていて、自由に歌ったり踊ったりしている姿が印象的でした。日本人、というより東アジア人はシャイな方が多かった気がしますが、英国の研究室訪問で出会ったポストドクの方に誘われて、私も楽しく踊りました。このパーティーは深夜まで行われていましたが、私は翌日のフライトのことを考えて夜の10時過ぎには会場を後にしました。



写真2. 学会に設置されていたフォトブースで取った写真

3日半の日程を通して、ほとんどの時間を ATC で過ごし、研究や研究生活について意見を交換する、実りの多い学会参加となりました。博士課程の学生である私に、このような大変貴重な経験をさせてくださり、感謝しております。この経験を糧に、今後より一層研究に邁進していく所存です。最後になりますが、この度国際学会渡航支援を賜りました日本 RNA 学会の皆様にご心より感謝御礼申し上げます。

参加報告

Translational control2024 参加レポート

南 篤 (東京大学)

東京大学大学院農学生命科学研究科の南 篤と申します。RNase と休眠リボソームの相互作用について研究しております。この度、日本 RNA 学会の国際会議参加支援に採択いただき、アメリカ・ニューヨーク Cold Spring Harbor Laboratory(CSHL)で開催された Translational control 2024 に参加いたしましたので、ご報告をさせていただきます。

本学会は翻訳・リボソームに関する内容に特化しており、EMBL (ドイツ・ハイデルベルク) で行われる学会とそれぞれ隔年で開催されています。領域の狭い学会ということもあり、すでによく知り合った関係の参加者が多いように感じられます。私は昨年の EMBL に続き 2 回目の参加で、まだまだ新参者の私には少しハードルが高かったものの、shared room を選択したこともあり、ルームメイトやその知人との繋がりができたことで、アウェー感が軽減されました。学会は火曜の夜に始まり、土曜の昼まで、間は毎日 9 時~22 時半ということで一見ハードですが、途中の食事や休憩ではいろんな方と話すチャンスがあり、あっという間の 5 日間でした。



(写真 1) CSHL 内のモニュメント。mRNA 上をリボソームが動き、奥に見えるタンパク質ができるまでをイメージしています。

今回、幸いにもオーラルのセッションに採択され、初めての海外での口頭発表となりました。それほど緊張するタイプではないと自分では思っていたのですが、広いホールに全員リボソーム研究者という雰囲気にも飲まれ、文字通り頭が真っ白になってしまいました。最初に「Ph.D. defense より緊張するよ」と言ってひと笑い拵めた(?)のがせめてもの意地で、反省の多い発表となってしまいましたが、それでも発表後にも多くの方から質問をいただき、ディスカッションできたことは貴重な経験になりました。私の研究対象である RNase I はリボソームプロファイリングにも用いられますが、バクテリアで

は効きが悪く、リボソームプロファイリング技術を扱う方にも注目いただけただという手応えを得ました。

同じセッションでは、特に Daniel N. Wilson 博士の発表が印象的でした。17種の抗生物質のリボソームへの結合様式を報告した論文(Paternoga et al., NSMB 2023)が記憶に新しいところですが、さらに新たな翻訳阻害様式を示すユニークな抗生物質との構造(Koller et al., bioRxiv 2024)を発表されていました。私の所属研究室では、翻訳に関するテーマのほかに、抗生物質など二次代謝産物の生合成研究が展開されているのですが、それら抗生物質がどのように効くか、Cryo-EM による構造解析が盛んに行われる今、次々と明らかになり、新たな二次代謝産物の生合成機構とその作用機序の解明を表裏一体で進めることの強かさを感じました。

翻訳・リボソームに特化した本学会ですが、対象や手法はさまざま、この分野の幅広さ・奥深さを再確認することとなりました。たとえば、タコのリボソームに特異的な rRNA の特徴や、ある種のバクテリアにおける SD 配列の欠失を介したフィードバック制御など、モデル生物からは得られないユニークな知見もありました。手法としては前述の Cryo-EM やリボソームプロファイリングのほか、smFRET を中心に 1 分子イメージングを用いた研究もあり、私も最近取り組んでいたため、ポスターの発表者と苦労話で盛り上がったり、解析手法を伺ったりすることもできました。テーマとしては、真核生物の翻訳開始因子の機能や RQC などが多かった印象です。

また、我田引水で恐縮ですが、リボソームの休眠に関する発表も複数見られました。特に、Ahmad Jomaa 博士の発表では、ミトコンドリア膜上に局在した休眠状態のリボソーム構造を Cryo-ET で解析した内容(Gemin et al., bioRxiv 2023)が報告され、内容の新規性に加えてトモグラフィならでのユニークな視覚化表現が目を惹きました。昨年の EMBL で Sergey V. Melnikov 博士が Nature 論文の内容(Helena-Bueno et al., Nature 2024)を発表されていましたが、近年新たな休眠機構が次々発見されています。休眠を扱う何人かの方とポスター会場で集まる機会があり、引き続き休眠リボソームの研究の盛り上がりを感じます。

さらに、今回全体を通した傾向として、publish された論文ではなく、bioRxiv に掲載した内容の研究発表が多かったことが挙げられます。サーバ運営元であり、bioRxiv T シャツが売られている CSHL ゆえというわけではありませんが、たとえば先に紹介した Wilson 博士らの研究や Jomaa 博士らの研究も bioRxiv 上で発表されたもので、かくいう私も bioRxiv にアップした内容(Minami et al., bioRxiv 2024)を中心に発表いたしました。中には「プレプリント読んだよ!」と言ってくださる方もおり、プレプリント文化が浸透しつつあるように思います。各研究者のまさしく最新の研究に触れる機会とし

て、こうした学会やプレプリントサーバの存在は重要だと実感しました。

さて、会場となった CSHL はニューヨークの JFK 国際空港から 1 時間半ほどの、自然豊かな土地に位置しています。帰りの飛行機まで少し時間があつたので、ニューヨーク中心部に移動しました。1 時間ほど電車に乗るだけで、こんなに景色が変わるものかと驚いたものです。少しだけ市内の様子を紹介させていただきます。市内では国際連合本部や 911 メモリアル・ミュージアムを訪れ、国際秩序が不安定化しつつある中、平和を維持することの意義と難しさを考えるきっかけとなりました。また、私の所属学科では日本酒醸造と馴染みが深いのですが、ブルックリンで日本酒を醸造する酒造にも訪れました。タンクから直汲みのものをいただいたり、日本では珍しいフレーバーのお酒もあつたりしますので、興味のある方はぜひお立ち寄りください。



(写真 2) 国際連合本部総会議場。学生時代の活動で訪れたことがあつたのですが、ニュースで見る国際政治の場面を見学できます。

末筆ながら、この度は学会参加に際しご支援賜りましたこと、厚く御礼申し上げます。また、今回発表した研究の遂行に際しお世話になった共同研究者の先生方にも、この場を借りて御礼申し上げます。あわせて、今回の学会に同じく参加されていた方々にもお世話になりました。ありがとうございました。今回の経験を糧に、また面白い研究成果を発表できるよう、引き続き研究に邁進する所存です。

キャリアパス

RNA 学会におけるキャリアパス

~キャリアパス担当になりました~

高橋 朋子 (埼玉大学)

第 13 期のキャリアパス担当になりました埼玉大学の高橋朋子と申します。キャリアパスというとアカデミア全体を通して課題が多めの難しいトピックですが、RNA 学会に所属されている皆さまが、今後をポジティブに考える一端を担えればと考えております。

私自身はもともと幼い頃から研究者を志し、ニュートンを愛読書として日々勉学に勤しんでまいりました...というタイプでは全くなく、本を読むのが好きで図書館に行ってシャーロックホームズを読んだり、ズッコケ三人組を読んだり、もしくは漫画を読んだりしながら幼少期を過ごしました(北村薫さんのスキップと重松清さんの疾走が好きです)。

大学で何を学ぶべきか悩んだとき、遺伝子の働きに興味があるかも...?と思い分子生物学を専攻しました。四年生になり卒業研究の配属先を決める際、遺伝子発現がどのように制御されるのかを解明したいと考え、シアノバクテリアという光合成細菌が強い光に対してどのように適応するのかを遺伝子レベルで理解することを試みました (Takahashi et al. 2010 J. Bacteriol. 192, 4031-36)。RNA 業界 (?) に踏み込んだのは修士からです。修士課程への進学を考えたときにノンコーディング RNA ってなんだかかっこいいなと思い (当時今よりももっと未知の大陸感が漂っていました)、小分子 RNA の塩基配列解析が面白そうな研究室を訪問しました。研究内容を説明していただき、部屋を見せてもらって、「ここだな」と思いました。当時はまだ siRNA はこんな塩基配列にすると良いよとか、ハエでは Ago1 と Ago2 が使い分けられているらしいよとか、RISC が in vitro 再構成できたらしいよとか、生化学の基礎的な研究が今よりも輝いていた時代な気がします。入学してみると私が所属していた研究室は当時としてはまだ比較的めずらしくいわゆる wet も dry も両方やっていて、基本的には wet をしながらも自然と dry の知識も身につけていったのは棚ぼたでした (ちなみに、ノンコーディング RNA ってなんだかかっこいいなとはいまだに思っています)。

修士課程修了後、博士課程に進学するか企業に就職するか迷わなかったのかよく聞かれますが、迷いませんでした。博士号取得後アカデミアに残るか企業に就職するか迷わ

なかったのか、こちらもよく聞かれますが、迷いませんでした。ただ研究をやめたいと思ったことは実は今まで何回かあって、ただ単に今のところやめたことがないというだけのことです。進路を考えたときに、自分の進む道の先に行き止まりがあるような気がするところがあるかと思いますが（若い時や特に女性は）、私の場合は、アカデミアの方が行き止まりにぶつかる可能性が低いように感じました。

RNA 学会ではキャリアパスに関する取り組みとして、年会におけるワークショップやその他イベント、学会参加のためのフェロシップや若手向けの各賞が設けられています。若手をエンカレッジするファクターとして存分に機能していると思いますが、自分が学生だった頃の記憶を辿ると、生き生きと研究していたカッコいい先生/先輩の存在が不可欠です。RNA 学会は口頭発表の会場が一つで皆が一つの場所に集まっているため、基礎から応用までを網羅した幅広い研究におのずと触れ合います。RNA 学会参加を通して、自分にとってのよいロールモデルがきっと見つかるのではないのでしょうか。私の院生時代（修士1年から博士3年まで）はちょうど新学術領域「非コードRNA」の5年間にぴったり重なっているのですが、あの頃のカッコいい先生/先輩の姿はいまだに私の記憶の中にあります。



第23回日本RNA学会@京都にて。学生の頃から友人のRNA婦人会の皆さまとミーティング。見かけたらぜひご参加くださいませ。



一緒に研究している柴田さんがウイルス系の学会で最優秀ポスター賞を受賞しました。現在博士課程1年で学振DC2にも採用内定しました。二人で大喜びした後、私はほっとしています。

会報の同じ号(?)で、その頃のかっこいい先輩の一人、RNA学会のロゴ考案者 佐々木さんや xFOREST 榎田さんのアカデミア/企業-国内/海外奮闘記が掲載予定だと聞いております。楽しみです。博士号取得は個人的にはとてもおすすめですが、取得後のキャリアは本当に多様です。右に行こうと思っても左にしか行けないこともあるし、左に行こうと思っても右にしか行けないこともあるかとは思いますが、楽しく、やりたいことを頑張っていきましょう。私自身のアカデミア奮闘記はたいした話ではないので、RNA学会の時にでもお酒を呑みながら聞いてください。任期なし准教授、まではきました。

自分も含めこれからのキャリアに多様性のあるみなさまの、善き相談相手となれたらよいなと思います。私でよろしければ、キャリアパスについてご要望、ご意見いつでもご連絡いただければと思います。

第23回日本RNA学会@京都にて。学生の頃から友人のRNA婦人会の皆さまとミーティング。見かけたらぜひご参加くださいませ。

一緒に研究している柴田さんがウイルス系の学会で最優秀ポスター賞を受賞しました。現在博士課程1年で学振DC2にも採用内定しました。二人で大喜びした後、私はほっとしています。

キャリアパス

Fukuoka RNA Commons/ISFRCB2024 から始まり“リーダーシップ” について考えた二週間

高橋 朋子 (埼玉大学)

キャリアパス委員の埼玉大・高橋朋子です。RNA 学会の先輩、副議長・由香さんと編集幹事・岩川さんに「分子生物学会の前日に、Fukuoka RNA Commons/ISFRCB2024 というのがあるよ」と教えていただき参加してきましたので、キャリアパス的観点でレポートします。

日本には Tokyo RNA Club 以外にも、Kansai RNA Club などいくつかの“RNA Club”があり、今回はその一つである Fukuoka RNA Commons(Club ではない)と International Symposium for Female Researchers in Chromatin Biology 2024 (ISFRCB2024)との共催イベントになります。九州大学医学部百年講堂で開催され、オーガナイザーには九大・野島孝之さん、理研・岩崎由香さん、東大・深谷雄志さん、北大・栗原美寿々さんなど RNA 学会のメンバーと、齊藤典子先生や岡田由紀先生といった日本を代表するクロマチン研究者が名を連ねていました。ISFRCB は女性研究者をフィーチャーするシンポジウムであることもあり、今回は演者 13 人のうち 9 人が女性で、ジェンダーバランスがかなり慎重に考慮されているという印象を受けました。テーマが RNA とクロマチン生物学なので、核スペックルやトランスポゾン制御に関わる研究が多かったですが、Tugce Aktas さんなど豪華ゲストも多く参加されていました。東北大・小川亜希子さんの RNA 修飾の話も相変わらず面白かったですし、コーヒープレイクでは普段はあまりお会いすることのないクロマチン界限の方とも交流できました。エレガントな発表に圧倒され、「私は今、ここにいるのではなくラボに戻って研究するべきではないか？」と学会恒例の焦りを一瞬感じましたが、これも学会参加の醍醐味といえるかと思います。

翌日からは福岡国際会議場/マリンメッセ福岡で日本分子生物学会年会が開催されており、こちらでも多数の RNA 関連のセッションが開催

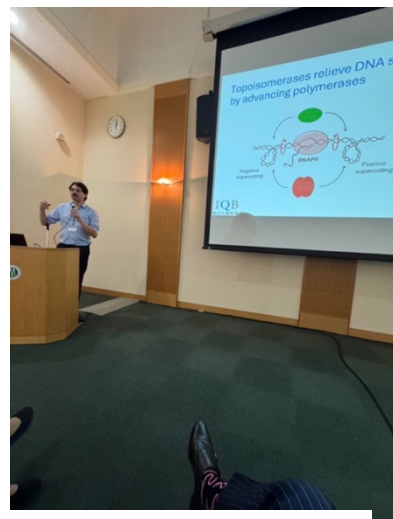


写真 1 : Fukuoka RNA Commons/ISFRCB2024 の様子 (Don さんと深谷さんよ

されていました。RNA 学会会長の廣瀬さんと上述の北大・栗原さんのセッションなど、RNA や翻訳関連のセッションがとても充実しており、しかも裏番組でかぶっていたりして、全部のセッションに参加したい（けどできない）さてどうしよう、という状況でした。私は RNA（と自身の研究に関連のあるウイルスや核酸医薬関連）以外に、直接 RNA ではないけれど RNA も関係ありますよね？というセッション（例えばプロテオーム）にも参加して、そのまま懇親会にもお邪魔してみたり、分子生物学会らしい異分野交流を楽しみました。普段私は、RNA・ウイルス・核酸医薬界限を行ったり来たりしていますが、これらの分野以外の方との交流や、新たな出会いも多分野をカバーする学会に参加する意義の一つかと思います。

今回の分子生物学会ではキャリア関連のサテライトイベントとして、EMBO Lab Leadership Course in Fukuoka（11月30日福岡国際会議場開催）というリーダーシップを学ぶコースも開催されていました。私自身は翌週（12月4～6日）に東大定量研で開催された EMBO Lab Leadership Course at UTokyo に声をかけていただき参加したので、そちらについてレポします。RNA 学会からは上述の岩崎由香さんや深谷雄志さん、小林穂高さん、山中 総一郎さんなどよく知った顔ぶれが参加していました。個人的には「座学でリーダーシップは学べないでしょう」という考えで、「しかも朝から夕方まで3日間!？」と戸惑いながらの参加でしたが、想定を覆し、大いにリーダーシップについて学びました。そもそも座学では全くなく、インタラクティブなディスカッション形式で、系統だててリーダーシップに関する知識を学び、これまでの経験を通してぼんやりと頭の中に蓄積されていたことを明確にしたり、得意なことと苦手なこと、優先順位のつけ方、セルフマネジメント、コンフリクトの解決方法をみんなで一緒に考えましょう、という場でした。なにより若手 PI 同士で、ラボメンバーとのコミュニケーションやラボセミナー、オーサーシップ、リクルーティングなどラボ運営の tips を共有できたことはとても有意義でした。3日間、朝9時から夕方5時半まで

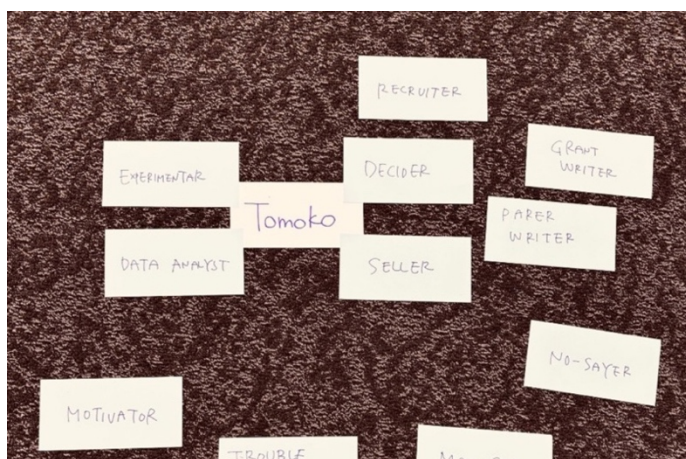


写真2：EMBO Lab Leadership Course でやるべきことのバランスが取れているか確認したときの様子。

スマホとパソコン禁止、お昼はみんなで隣の部屋で、というなかなか濃いイベントで、毎日会が終わった後、各自スマホをひらいて「げっ!」というまでがひとセットでした。

福岡出張の翌週に東京で三日間缶詰というスケジュールに少々抵抗を感じていたのですが、参加してよかったと感じています。なんとなく参加した学会やイベントで、想定を覆し10年以上の付き合いになる人と出会ったりするので、学生さんには積極的な学会/イベント参加をおすすめします。最終日は東大定量研の忘年会にみんなで参加し、泊さんの伴奏で五輪真弓の「恋人よ」を歌い踊る深谷さんを眺めながら、福岡から始まり、“リーダーシップ”について考えた二週間が終わりました。

さて、2025年度年会（仙台開催）でのキャリアパスイベントの計画を立て始めたところです。キャリアの分岐点で何を考えどう選択すべきなのか、「やりたいこと」と「やれること」のバランスはどう取るべきか、など取り上げてほしいテーマ、聞いてみたい話題がございましたら、お気軽に高橋までご連絡いただければと思います。