

サイズは強調してある)。

トウレット症候群は神経発達障害のひとつであり、患者は無意識で突発的に体の一部が動く症状(チック症)に頻繁に悩まされ、罵りや卑猥な言葉を無意識に発する汚言症を伴う場合がある。この病気を患う血縁関係のない二人が、SLITRIと呼ばれる遺伝子の3'UTRに同じ1塩基置換を持つことが明らかにされた。SLITRIは神経発達に必要な遺伝子だと考えられており、トウレット症候群の患者に見られた塩基置換が起きると、miR-189と呼ばれる小分子ncRNAがこの領域に結合できるようになる。これは、SLITRIの発現が、小分子ncRNAの結合によって発生の重要な時期に異常に下方制御されてしまう可能性を示唆している。このようなSLITRIの塩基置換は少数のトウレット症候群の患者にしか見出されないが、他の患者では、別の神経関連遺伝子のmiRNA結合部位の異常制御が関与しているのかもしれない。

本章のはじめの方で、ヒトにおいて脳の複雑性や精巧さを増大させるのに、ncRNAが重要な役割を果たしてきたのではないかという考えを紹介した。もしこれが事実だとしたら、脳がncRNAの活性や機能の異常による影響を特に受けやすい器官であるということが予測できる。先ほどのトウレット症候群は、まさにそのような予測にぴったり合う症例に違いない。

また、デイ・ジョージ症候群と呼ばれるヒトの疾患がある。この患者では、2コピーの22番染色体の一方から約300万塩基の領域が欠失しており、この領域は25個以上の遺伝子を含んでいる。この疾患の患者では、泌尿生殖器、心臓血管、骨格を含むさまざまな器官が影響を受ける。欠損の大きさを考えれば、このような影響はそれほど意外なことではないかもしれない。デイ・ジョージ症候群の

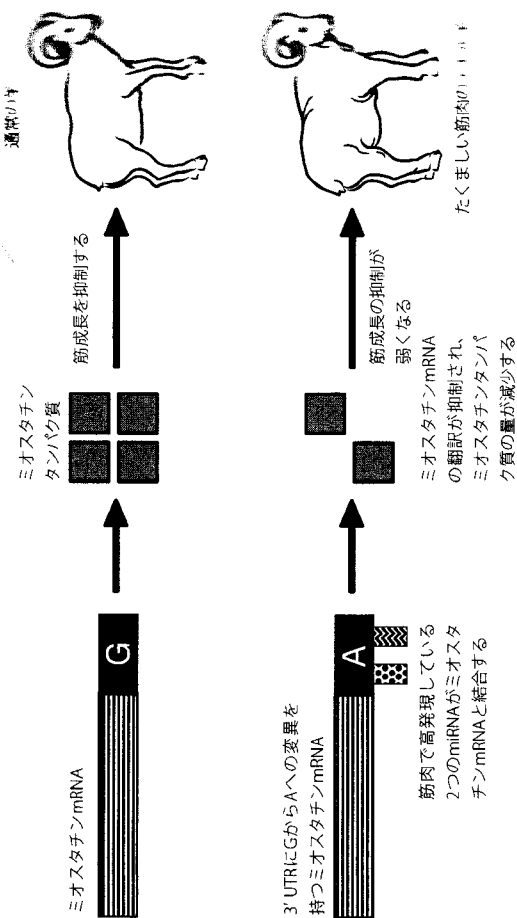


図10.4 ミオスタチン遺伝子中のタンパク質をコードしていない部分の点突然変異が、羊のテレリウムに劇的な影響を与える。ミオスタチンmRNA中でGの代わりにAが存在すると、2種類の特定のマイクロRNAの結合を引き起こす。これはミオスタチンの発現を変化させ、顕著な筋肉の成長につながる。

患者の40%はけいれんを起こし、成人患者の25%は統合失調症を発症する。300万塩基対の領域の中の異なる遺伝子が、この疾患の異なる病態に寄与していると考えられる。この領域の中に存在する遺伝子の一つはDGCR8と呼ばれ、DGCR8タンパク質はmiRNAの産生に欠かせない役割を果たしている。遺伝的な操作によって、機能的なDgcr8を1コピーだけしか持たないマウスがつけられた。このマウスは認識的な問題、特に記憶と空間処理に異常が見られることが示された。この結果は、miRNAの産生が神経機能において重要であるという考えをさらに支持する結果である。

ここまで、ncRNAが細胞の多能性制御や細胞分化に重要であることを見てきた。がん化の過程においても、miRNAが重要な役割を果たしていると考えられるのはそれほど意外なことではないだろう。古くからがんは、細胞が分裂