

### 1. はじめに

2020 年 3 月、アメリカのウッズホール海洋研究所によって、アメリカケンサキイカは軸索においても RNA 編集が行えるということが発表されました。一般的に真核生物では RNA 編集は生物の細胞の核内で行われるのですが、イカは核外で行うことができるという驚くべき内容です。本記事では、この研究の内容と RNA 編集について説明します。

### 2. 研究に利用されたイカ

- ・アメリカケンサキイカ *Loligo pealei Lesueur*

動物界軟体動物門頭足綱ツツイカ目ヤリイカ科ケンサキイカ属

### 3. セントラルドグマとは

RNA 編集が何かを理解するには、タンパク質がどうやって合成されるのかを理解することが必要です。タンパク質は、生物の遺伝情報をもつ DNA から RNA を通じて合成されます。この一連の流れをセントラルドグマといい、1956 年にフランシス・クリックによって名付けられました。セントラルドグマには転写と翻訳の二つの過程があります。まず、核内で DNA から RNA を合成する、転写が行われます。DNA では A,G,C,T の塩基配列によって情報が記録され、RNA では A,G,C,U の塩基によって情報が記録されています。転写の過程では、RNA 塩基を用いて DNA と相補的な配列に並び替えるので、転写された RNA 分子はタンパク質を組み立てる遺伝子の設計図の正確な複製となっています。この RNA 分子は、DNA から細胞内のたんぱく質合成機構に遺伝的なメッセージを伝達しているので、メッセンジャー RNA(mRNA)と呼ばれます。そして次に、この mRNA の情報を用いてタンパク質を合成する、翻訳が行われます。すなわち、mRNA 分子の塩基配列がタンパク質のアミノ酸配列に翻訳されるということです。翻訳は、リボソームと呼ばれる大きな粒子で行われ、ここでアミノ酸が順序正しく連結されてタンパク質が形成されます。要するに、DNA が転写されて RNA となり、それを翻訳してタンパク質になるというわけです。

### 4. 頭足類の RNA 編集について以前から分かっていたこと

タコやイカなどの頭足類は、しばしば DNA に記載された遺伝子の指示に従わず、酵素を用いて RNA 塩基を取り出し、イノシンという別の塩基と置き換えます。この RNA 編集というプロセスは、ほとんどの動物ではタンパク質を再コードするために稀にしか用いられません。しか

し、タコやイカは RNA 塩基対の編集を、その転写遺伝子の半分以上に  
対して行っています。このような編集がどのくらい当たり前のことなの  
か、頭足類の系統図上でどのように進化してきたのか、また編集能力が  
頭足類ゲノムの進化にどのように影響しているのかを調べることを目的  
として、頭足類全般について RNA 編集の範囲を調べた研究によると、  
この遺伝子戦略が頭足類ゲノムの進化に大きく影響している証拠が見つ  
かっています。他にも、2012年にはタコが RNA 編集を使って温度変化  
にすばやく適応していること、2015年にはイカのニューロンにおける  
RNA 転写の大半にこうした編集結果が含まれることが明らかになって  
います。イカやタコとは異なり、脊椎動物の細胞も RNA 編集の能力を  
持っていますが実際にはほとんど行われません。ヒトの遺伝子は約 2  
万個ありますが、RNA 編集の対象は機能性タンパク質をコードする 20  
~30 の部位しかありません。一方、同じく約 2 万個のイカの遺伝子のう  
ち、プロテオームに関与する RNA 編集のアクティブな対象部位は少な  
くとも 1 万 1000 個程あります。実際のところ、RNA 編集は非常に稀な  
ため、フランシス・クリックが提唱したセントラルドグマの一部とは考  
えられていません。「ワトソンとクリックが、遺伝情報が DNA に格納さ  
れていることを示して以来、すべての情報は DNA に格納されており、  
使うときには別の細胞に忠実にコピーされると考えられてきた。それが  
RNA で、RNA はあらゆる仕事をするさまざまなタンパク質に変換され  
る。そしてこれは、一般的にはかなり忠実なプロセスとされている。」  
と、ウッズホール海洋生物学研究所の神経生物学者ローゼンタール氏は  
話しました。異なる種における RNA 編集のレベルの違いも研究されて  
います。数種の頭足類の分析から、この RNA 編集パターンが 2 種のタ  
コ、コウイカ、ツツイカ目の 1 種において正しいことが明らかになりま  
した。これらはすべて、複雑な狩りの方法と社会的行動で知られる頭足  
綱鞘形亜綱に属しています。一方、研究チームはタコの遠縁にあたるオ  
ウムガイで RNA 編集の兆候を調べたところ、かなり低いレベルの RNA  
編集が見つかりました。また、頭足類ではありませんが比較のために調  
査されたジャンボアメフラシでも、RNA 編集のレベルが低いことが分か  
りました。これらのことから、広範囲の RNA 編集は明らかに進化の結  
果であると結論づけられました。RNA 編集に利用される酵素は、大きな  
RNA 上部構造に囲まれている塩基対でのみ起こり得ます。編集対象の一  
方の塩基に変異がある場合、その対象については編集能力が働かないこ  
とがあります。つまり、タコやイカは RNA 編集と DNA の変異による柔

軟性のどちらかしか選択できず、RNA 編集を選択したのです。生物のほとんどは、RNA 転写のセクションを切り貼りするプロセスであるスプライシングを広く使用してプロテオームを多様化していますが、RNA 編集よりも DNA の柔軟性を優先しています。通常は、進化においては課題に対して使えるものは何でも使うと考えられます。そうすると、タコやイカ以外でなぜ RNA 編集が選択されなかったのか疑問が生まれます。その理由として、RNA 編集を選択した場合には、ゲノムの進化が遅くなるという大きな代償を払わなければならない、DNA の柔軟性を選択したことがわかりました。頭足類はゲノムの進化ではなくこの RNA 編集の利点を選択した一方で、脊椎動物は編集よりもゲノムの進化を望むという、頭足類とは異なる選択をしたのだと推測できます。また、最も頻繁に編集される RNA の多くが重要な神経タンパク質をコードしていたため、研究チームは RNA 編集がタコの仲間の優れた知能に関与しているのではないかと推測しているそうです。タコは、巧みな狩りをするほど賢く、ビンから脱出したり、壺に身を隠したりする程の知能を備え、皮膚の色を変えて他者にシグナルを発し、観察によって学習さえします。「タコは、行動の複雑さに関して脊椎動物に近づく唯一のタクソンだ。このような行動の複雑な鞘形亜綱の動物は、すべて膨大な量の RNA 編集を行う。特に神経系については、電気的興奮で重要な神経タンパク質そのものをコードする mRNA を再コードしている。」とローゼンタール氏は話しています。研究チームは、頭足類の行動において RNA 編集が中心的な役割を果たしているかどうかを、タコの動物モデルを使って見極めようとしているそうです。

## 5. イカの特異性

3 項でセントラルドグマについて説明した通り、転写によって RNA を合成するので、一般的に RNA 編集が行われるのは細胞の核内です。しかし、アメリカケンサキイカを調べたところ、核外で RNA 編集ができることが判明しました。具体的には、神経細胞から伸びる軸索という、電気信号を近くのニューロンに伝達する部位で RNA 編集を行っています。研究者の方々が、核外に出た RNA を調べたところ、たどり着いた細胞の区分で自在に変化して、局所的に高い需要を持ったその領域特有のタンパク質を生成しているようです。ニューロンから伸びる軸索は、種類によっては非常に長く、核内で生成されたタンパク質を輸送するよりは、RNA が移動してタンパク質を作る方が効率が良いからだとも推測できます。また、こうした機能は水温のような環境の変化に順応するメカ

ニズムとも関連している可能性があるように思われます。

## 6. この発見の利用の可能性

遺伝子治療と言うと、ゲノム編集技術「CRISPR-Cas9」などを利用した DNA 編集が思い浮かびます。しかし DNA の変更は不可逆的なもので、変更された遺伝情報は永久に体に残り、その人から子へと受け継がれていきます。そのため、万が一 DNA 編集治療によって欠陥が紛れ込んでしまうと、せっかくの治療がかえって仇となってしまう危険性さえあります。一方、mRNA 編集を治療に利用した場合、未使用の mRNA は短時間で劣化するため、欠陥が紛れ込んでしまっても患者の体に永久に残ることはありません。RNA 編集を利用した治療法は現在世界中で注目されており、これだけではありません。たとえば、2018 年には米国食品医薬品局が、RNA 干渉を利用した「遺伝性 ATTR アミロイドーシス」の治療を許可しました。この治療では、小さな RNA を患者の細胞に挿入し、もともとそこにあった mRNA と結合させて、その劣化を加速させ、病気の原因となっている神経を傷つけるタンパク質を阻害します。また、RNA 編集で筋ジストロフィーなどの遺伝性疾患の治療を試みるスタートアップもすでに数社存在するようです。

## 7. 最後に

ここまで読んで下さりありがとうございます。イカやタコだけでなくほとんどの生物は、まだまだ分からないことがたくさんあり、驚かされることばかりです。皆様がこの記事をきっかけに、身近な生物に目を向けていただけたら幸いです。

## 8. 参考

・Cell 誌([https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(17\)30344-6](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(17)30344-6))

・Nucleic Acids Research

(<https://academic.oup.com/nar/advance-article/doi/10.1093/nar/gkaa172/5809668>)