

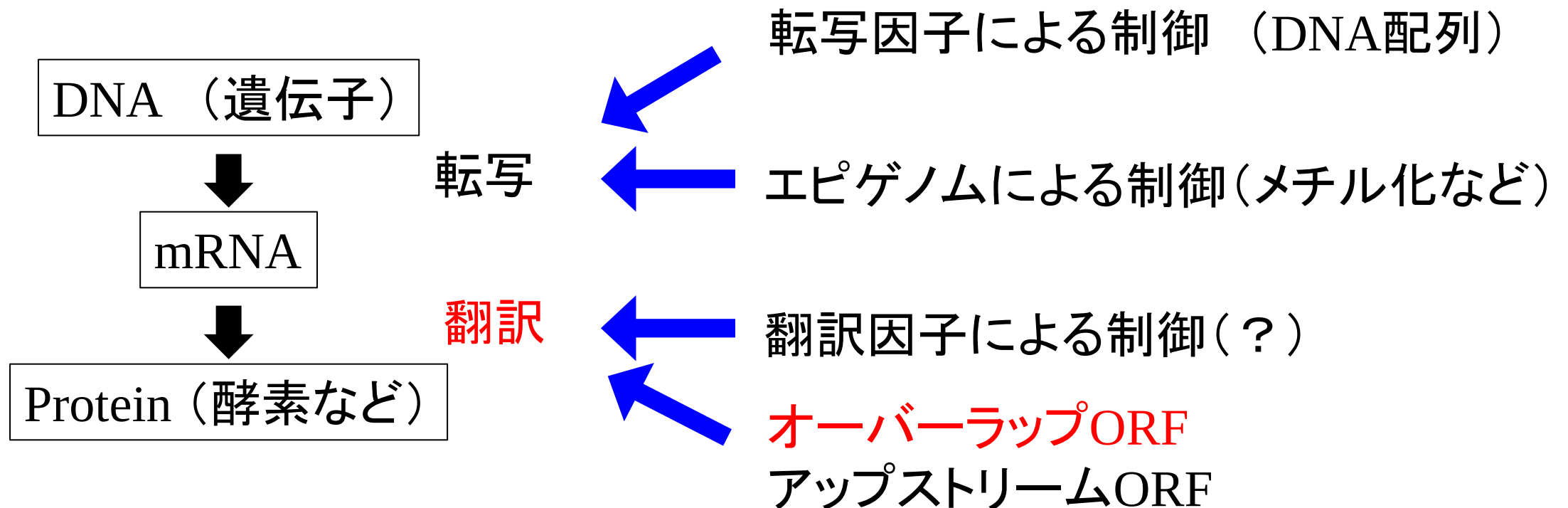
オーバーラップ遺伝子がもつ 翻訳制御能を利用した 遺伝子発現の制御

理化学研究所 環境資源科学研究センター
技術基盤部門・生命分子解析ユニット
ユニットリーダー 堂前 直

2026年6月16日

背景

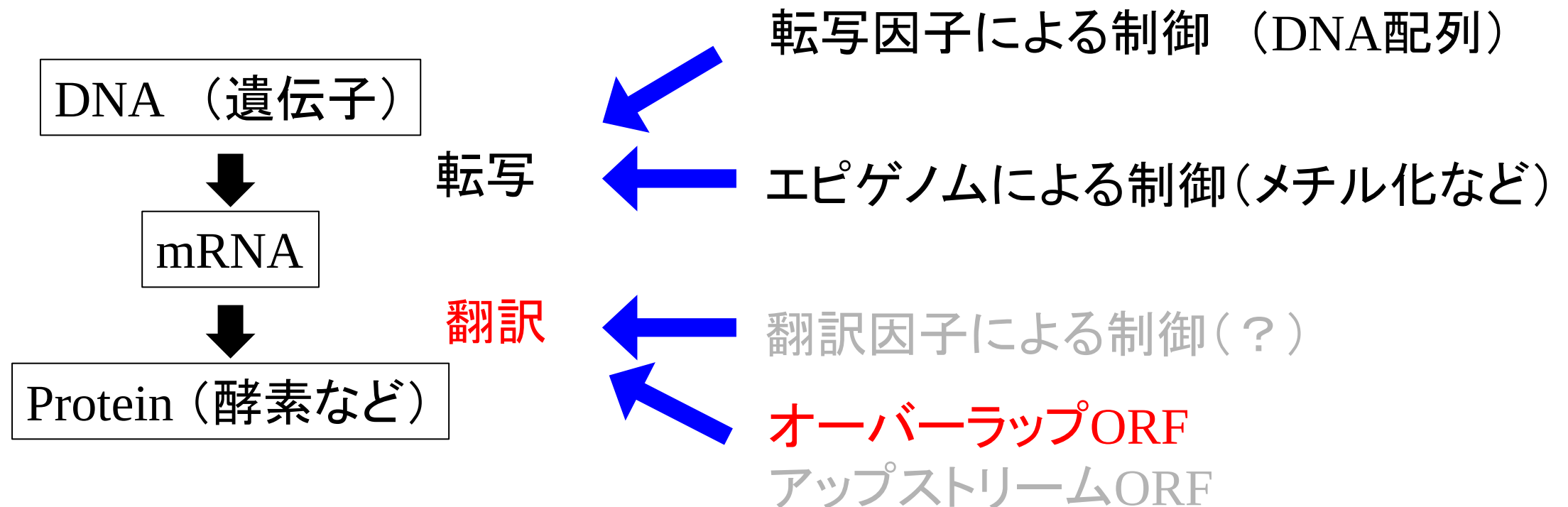
遺伝子は、転写と翻訳を介してタンパク質として発現し、その後生物活性を示す。



背景

転写レベルによる制御は、転写因子の結合部位に当たるDNAの配列を変更したり、ヒストン・DNAのメチル化を制御することにより、遺伝子の発現量を大きく変化することができる。

一方、**翻訳レベル**ではほとんど遺伝子発現に利用されていない。



従来技術とその問題点

- 多くの遺伝子発現を行う研究者は特定のベクターに組み込まれた転写による制御系を利用している。通常は、発現量が多い方が良いとされ、大過剰に発現するシステムを利用している。研究者は大過剰発現システムを利用して多量のタンパク質を得ている一方で、例えばフォルディングや修飾の不全、ストイキオメトリの不均衡、副反応の顕著化により、意図していたタンパク質の機能を得られていないという問題点があった。

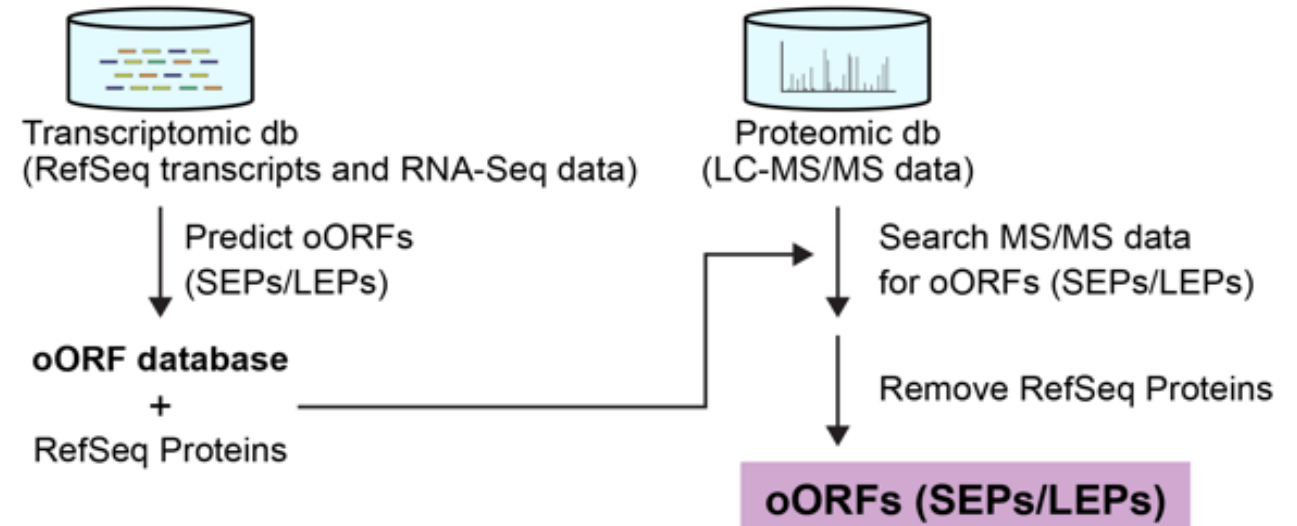
新技術の特徴・従来技術との比較

- オーバーラップ遺伝子という新しいシステムを利用する。
- これは翻訳レベルで遺伝子発現を細かく制御する。
- 発現したいタンパク質のアミノ酸配列には一切影響しない。
- 転写制御とは全く原理が異なるため、共存しても影響が干渉しない。つまり、今使っている系はそのままにオーバーラップ遺伝子を付け足すだけで、発現の時期や局在を変えることなく発現量をファインにコントロールできる。

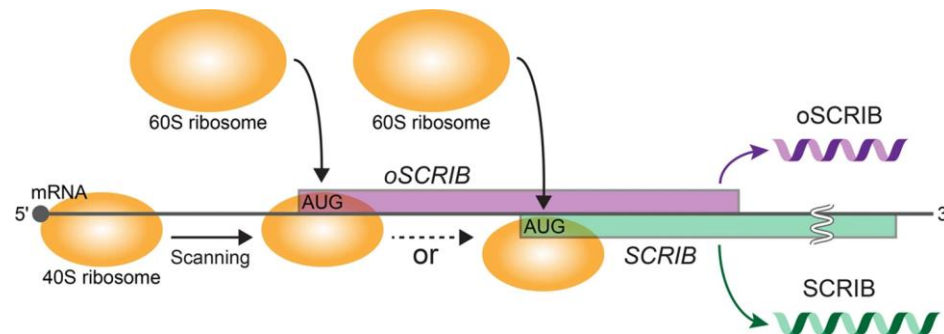
技術的背景

今まで知られていない、全く新しいタンパク質をプロテオームから探索

mRNAの配列の中で、遺伝子として登録されていない読み枠(ORF)をヒトランスクリプトームデータから抽出。
アミノ酸配列に変換して、データベース化。
測定データと照合して新しいタンパク質を探索。



ヒトSCRIB遺伝子に重なるオーバーラップORF(oORF)を発見し、oSCRIBと命名



SCRIBは、Hippo経路に関与するがん抑制遺伝子で、oSCRIBはその上流に重なるように存在していた。このため、本来SCRIBを翻訳するリボゾームの一部が、oSCRIBの翻訳に使われて、SCRIBを翻訳できないため、SCRIB遺伝子の発現抑制因子として報告した。

ヒトのSCRIB遺伝子に潜むオーバーラップ遺伝子を発見した。
これは産経新聞に”生命に潜む「暗黒タンパク質」”として科学
欄の記事に掲載された。

2025年6月1日(日)ウェブ掲載

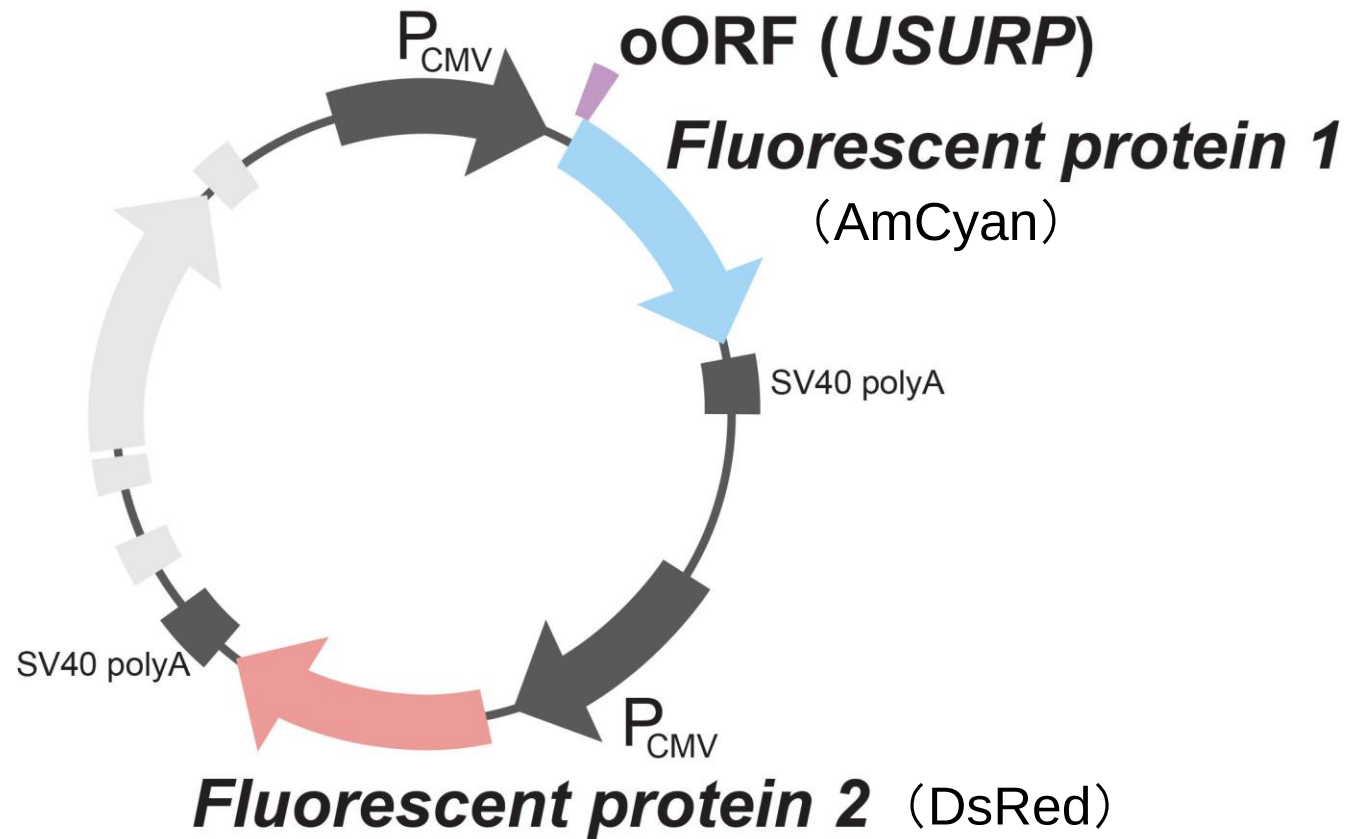
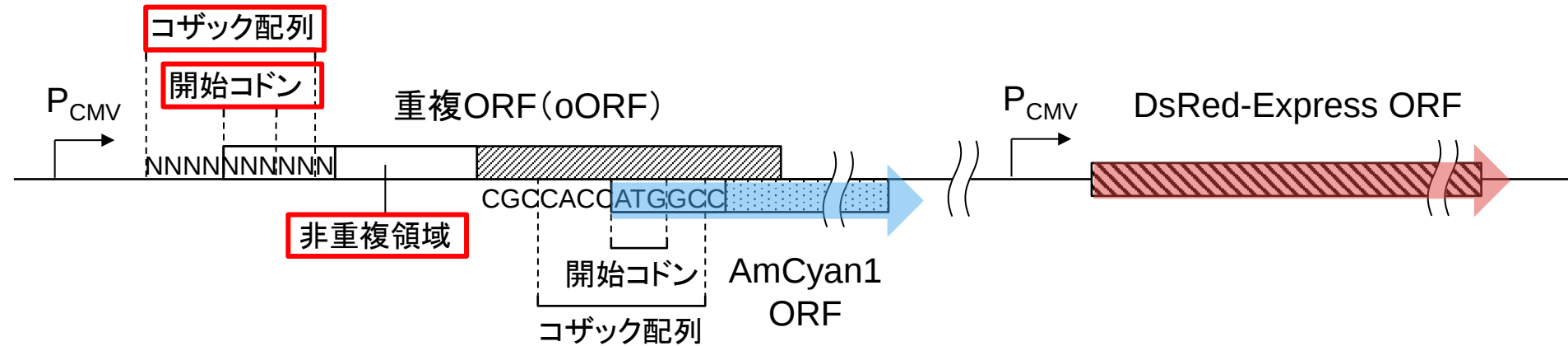
2025年6月2日付「東京本社版」朝刊

2025年6月31日付「大阪本社版」夕刊

(画像の解像度を下げること条件に、産経新聞社より転載許可取得済み。)



翻訳制御能を確認のため人工的にoORFを設計した。

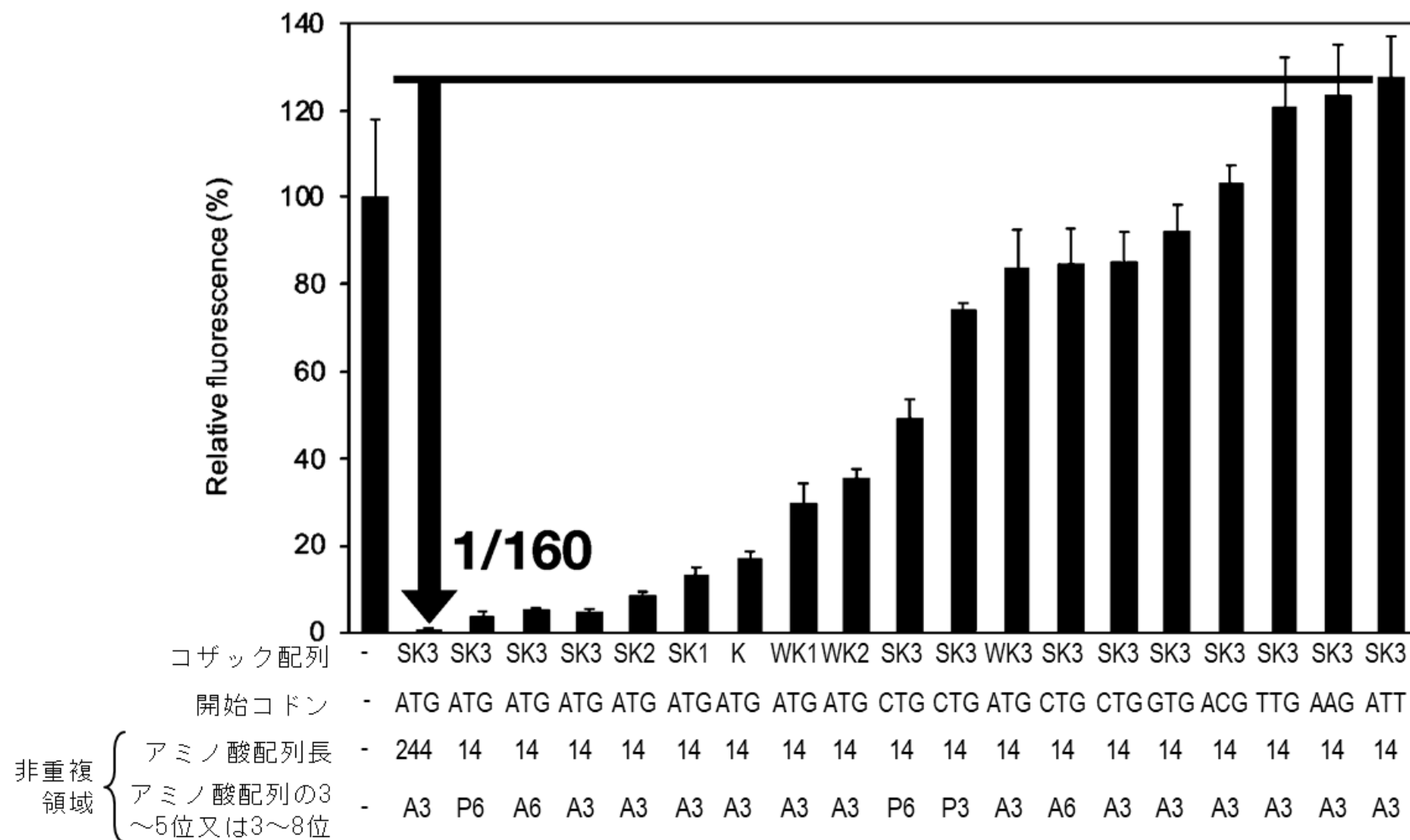


一つのベクターに二つの蛍光タンパク質を導入し、片方に

- ・コザック配列
- ・開始コドンの種類
- ・配列の長さ
- ・アミノ酸の種類

を変更したoORFを組み込んだ。

人工的にoORFを作って蛍光タンパク質の翻訳制御能を確認した。



タンパク質の発現比を2色の蛍光強度で比較したところ、oORFの

- ・コザック配列
- ・開始コドンの種類
- ・配列の長さ
- ・アミノ酸の種類

で大きく発現比が変動した。

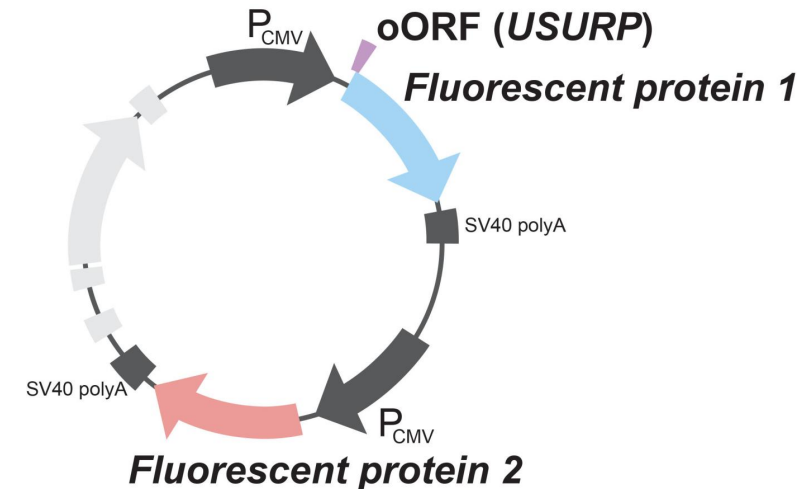
想定される用途

- **基礎研究ツール** (例: 二つのタンパク質の発現量を正確に1:1にすることができる。フォルディングや修飾の不全、ストイキオメトリの不均衡、副反応の顕著化により、**意図していたタンパク質の機能が得られていない問題を解決する**)
- **ライブイメージング** (例: 複数の蛍光タンパク質の比を変えることで細胞をフルカラーに染め分ける)
- **代謝工学・バイオ生産** (例: 細胞内の代謝酵素比をコントロールして物質生産の最大化と十分に生育する条件を両立させ桁違いの物質生産を行う)

ライブイメージング用フルカラーベクター

現在、ヒト細胞にoORF遺伝子を含むベクターを導入することで、1つのリファレンス蛍光タンパク質との比較で、**エラーバーの重ならない5段階程度**の蛍光タンパク質の発現抑制ができた。

2蛍光タンパク質（1色5階調）
3蛍光タンパク質（2色25種類）
4蛍光タンパク質
（3色＝フルカラー）
で100種類以上が可能に

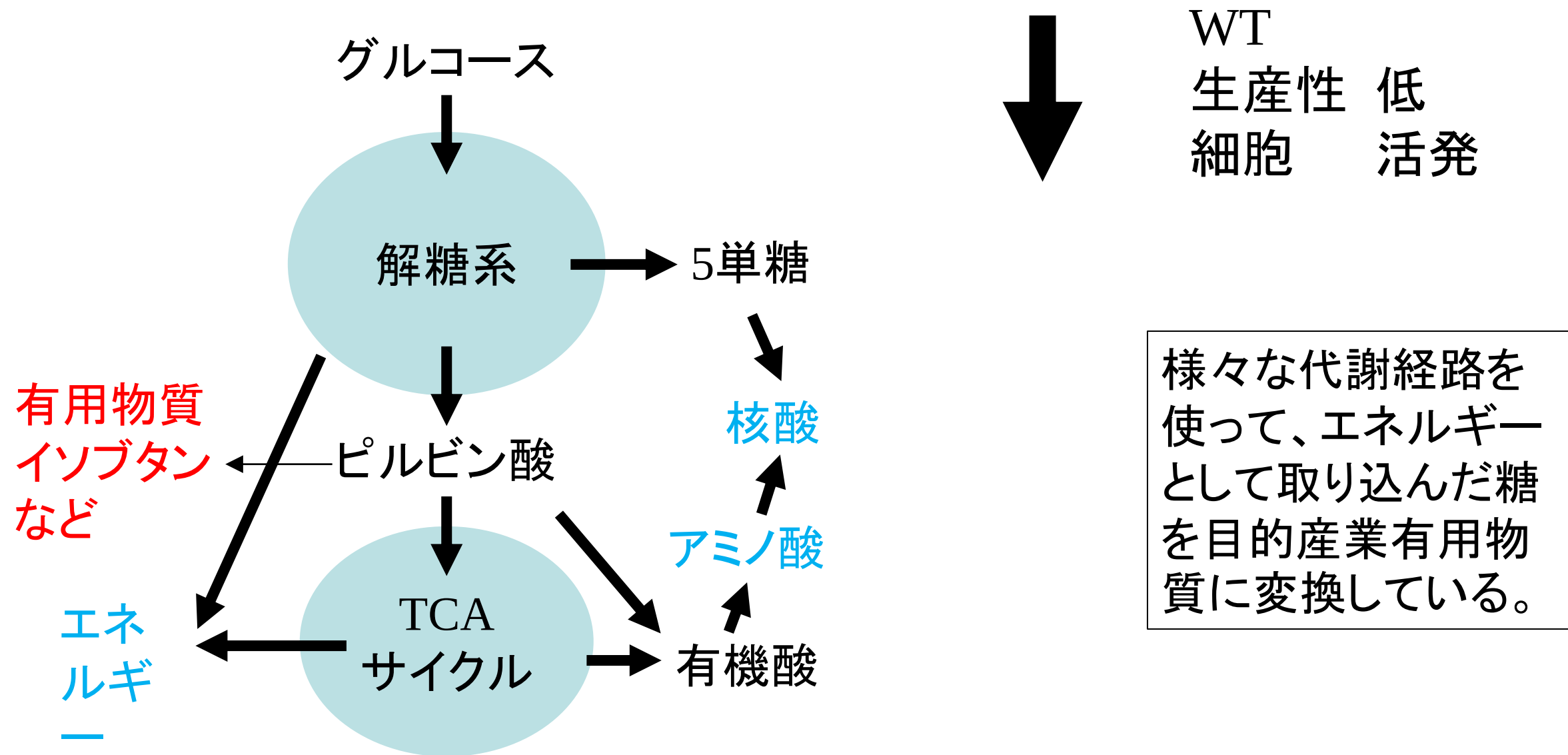


本当に細胞を100色で染め分けることができるのか？

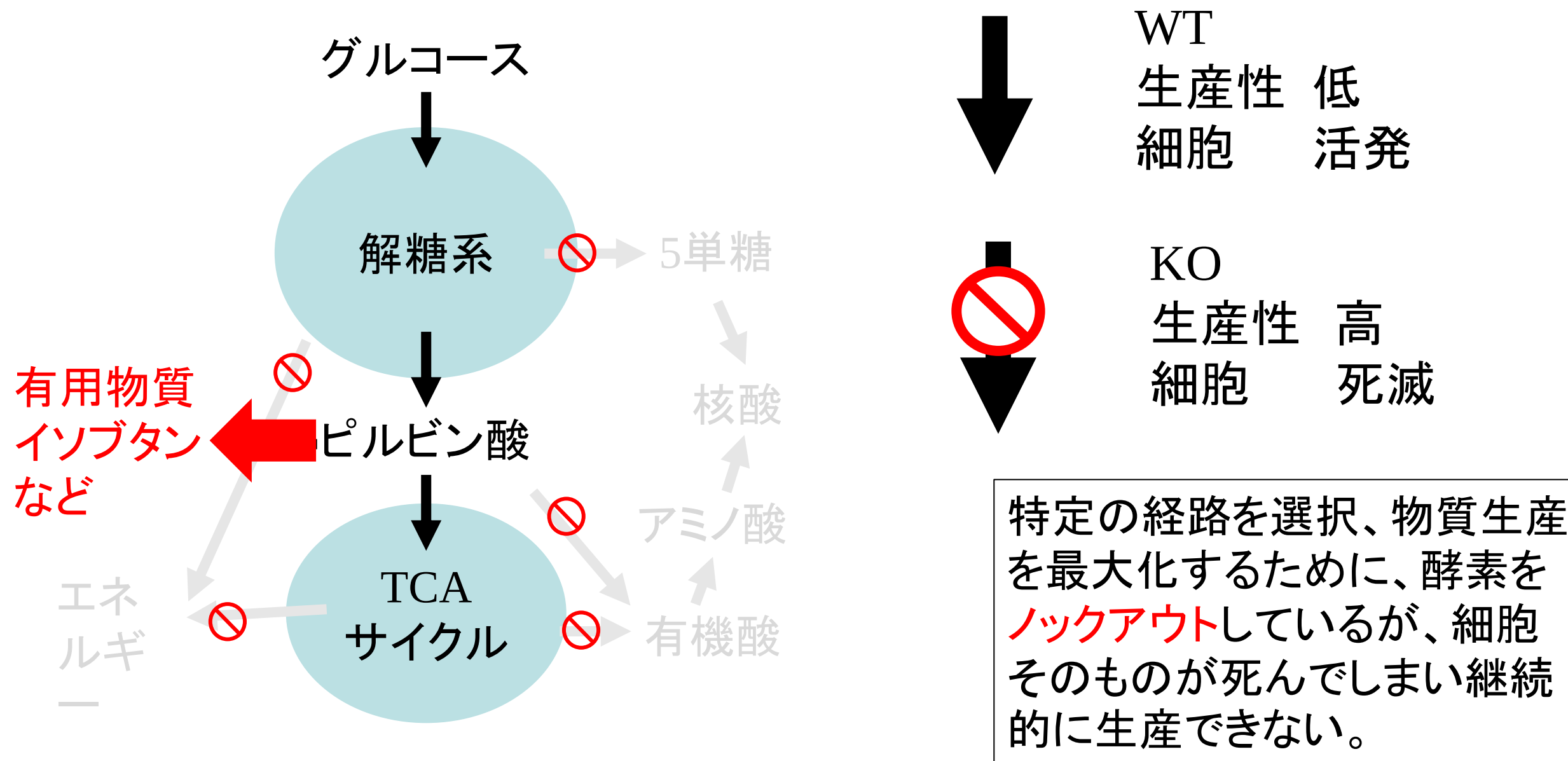
100色で細胞を染め分けたら、どんなアプリケーションがあるのか？

- ・**薬剤スクリーニング、遺伝子ネットワーク解析**etc。

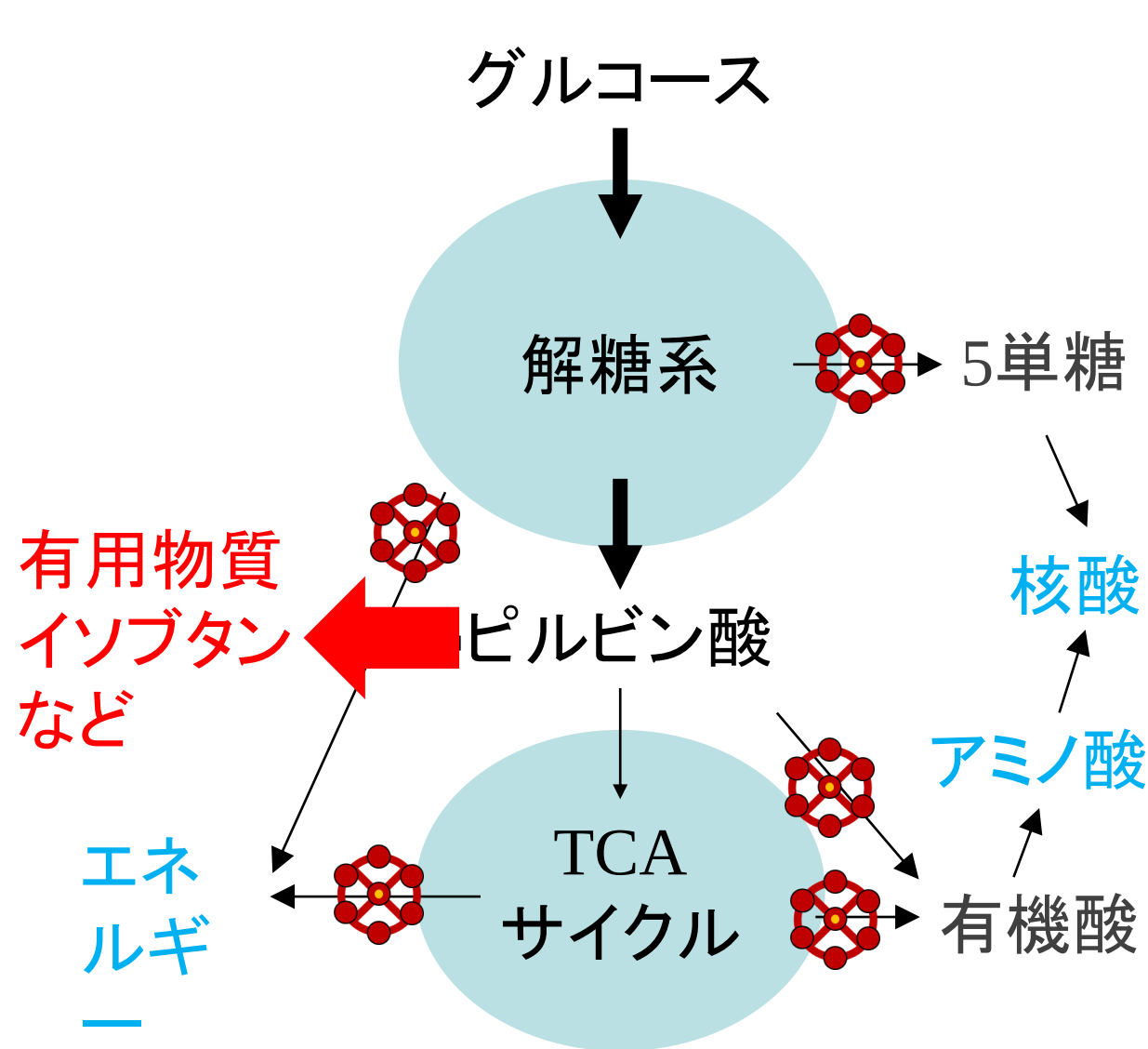
バイオものづくり(合成生物学)への応用



バイオものづくり(合成生物学)への応用



バイオものづくり(合成生物学)への応用



oORFによる
発現調節で細胞を
生かしたまま有用物質
の大量生産を実現できる。

実用化に向けた課題

- 現在、ヒト細胞と小麦の無細胞発現系でのみ、実証済み。多くの生物・細胞でのテストが必要。
- ゲノムへの組み込みは未検討。
- 今後、酵母などの有用株の実証データを取得し、細胞を物質生産工場として活用することを目指す。
- 実用化に向けて、多くの応用例を作り出し、広く研究者・民間技術者にPRする。

社会実装への道筋

時期	取り組む課題や明らかにしたい原理等	社会実装への取り組みについて
基礎研究	・無細胞系での設計・発現量コントロールの確認が完了	
現在	・2色蛍光タンパク質導入ベクターの作成に成功	
1年後	・3色の蛍光タンパク質導入ベクターを作成し、100色程度に染め分けたヒト細胞を作る。 ・酵母など生産細胞での発現制御の確認	科研費へ応募し研究資金獲得 JSTのA-STEP事業へ応募し技術基盤の確立・連携企業の探索
3年後	・ヒト、マウスなどで発現するフルカラーベクターの提供 ・酵母などの有用細胞への遺伝子への導入 ・その他細胞生物学の研究者の応用例を開発	サンプル提供開始・事業化
5年後	・多くの応用例を開発し、ユーザーを増やす	ユーザー拡大に向けた普及・展開

企業への期待

- オーバーラップ遺伝子を導入した発現ベクターのデザインや製造販売を行う企業を求む。
- 細胞（菌）による物質生産技術を保有する企業との共同研究を希望。
- 多色の蛍光タンパク質によるライブイメージングに興味のある企業との共同研究を希望。

企業への貢献、PRポイント

- 本技術は非常にフレキシブルで、多方面に応用展開が可能であり、多くの企業に貢献できると考えている。
- 本技術によるタンパク質発現量の精密制御を通じて、タンパク質の機能発現や物質生産の高効率化に向けた共同検討が可能。
- 本技術の円滑な導入および活用に向けて、企業に対する技術指導が可能。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 遺伝子発現ベクター
- 出願番号 : 特願2025-095440
- 出願人 : 理化学研究所
- 発明者 : 堂前 直、野村 勇太

産学連携の経歴

- 2007年 クラゲ由来ムチン型糖タンパク質の精製と特許取得
- 2009年-2023年 理研ベンチャー、化学メーカーと三者共同研究実施
- 2009年-2011年 民間企業の社員を連携研究員として受け入れ
- 2013年 JST知財活用促進ハイウェイ
「大学特許価値向上支援」採択
- 2018年-2019年 バイオベンチャーと共同研究実施
- これらを含め民間企業10社以上と共同研究契約締結

お問い合わせ先

株式会社理研イノベーション
ライセンス部

license-contact@innovation-riken.jp

TEL : 048-235-9308 (代表)