

疾患における A-to-I RNA 編集酵素 ADAR1 の役割

飯笹 久

DNA から転写された RNA は、100 種類を超えるさまざまな修飾を受けている。これら RNA 修飾は、RNA の機能および発現量にさまざまな影響を与え、RNA に多様性を生み出している。RNA 修飾の一つ、二本鎖 RNA のアデノシンをイノシンへと変換する A-to-I RNA 編集は、当初神経細胞の mRNA に生じるまれな現象であると思われていたが、microRNA 前駆体に変異を挿入することが明らかとなり、大きな注目を集めている。さらに次世代シーケンス技術の登場により多くの基質が同定され、免疫疾患やがんなどさまざまな疾患に関与することが明らかとなってきた。本稿では、A-to-I RNA 編集酵素 ADAR1 の歴史的経緯から、ヒトの疾患に関連した最新の知見を紹介する。

1. A-to-I RNA 編集酵素 ADAR とは何か

1987 年、Bass と Melton は、アフリカツメガエルの初期胚抽出物中に、二本鎖 RNA を巻き戻す活性 (unwinding) が存在することを報告した^{1,2)}。一方、Melton の元同僚であり、これらの論文を読んでいた Nishikura (ウイスター研究所西倉和子博士、以下西倉と記す) は、tRNA 核酸修飾の専門家であった。彼女は、unwinding について考えを巡らすうちに、この現象を説明する一つの仮説を思いついた。すなわち、“unwinding とは、核酸修飾により RNA 構造が変化したことが原因ではないか”と考えたのである。1988 年、Bass は、unwinding 活性は“二本鎖 RNA 中のアデノシンが、イノシンへと変換される現象”であることを明らかにし³⁾、ほぼ同時期に、西倉も哺乳類細胞において同じ活性を報告した^{4,5)}。この活性は現在 A-to-I RNA 編集 (以下、RNA 編集と呼ぶ) と呼ばれている。引き続き、西倉らは RNA 編集責任遺伝子の一つ adenosine deaminase acting on RNA1 (ADAR1) をクローニングしたが⁶⁾、神経細胞に認められる RNA 編集効率は非常に高く、ADAR1 の活性では説明がつかない現象も多く認められた。Melcher

らは、ADAR1 と同様の活性を有し、中枢神経系において AMPA 型グルタミン酸受容体を構成するサブユニットの一つ GluR2 に、高頻度に A-to-I RNA 編集を引き起こす酵素として ADAR2 を同定した⁷⁾。

ADAR は、二本鎖 RNA のアデノシンを、加水分解的脱アミノ化反応によりイノシンへと変換する (図 1)。ADAR は線虫やショウジョウバエといった下等動物から存在するが、酵母には存在しない。ADAR は、tRNA のアデノシンをイノシンへと変換する ADAT (adenosine deaminase acting on tRNA) から進化したものであり、mRNA の RNA 編集が、多細胞生物に重要な役割を担っていることを示唆する。哺乳類における ADAR は、遺伝子の異なる ADAR1~3 が存在している (村松、飯笹の稿の図 2 参照)。ADAR は、N 末端側に二つまたは三つの二本鎖 RNA 結合ドメインと、C 末端側にデアミナーゼドメインを有し、ADAR1 では一つの遺伝子からスプライシングによって二つのアイソフォーム (核に局在：ADAR1 p110、細胞質に局在：ADAR1 p150) が作られる。また、ADAR1 は N 末端側に Z-DNA 結合ドメインを持っているが、その生理的意義については議論が続いている。ADAR1 と ADAR2 はともに全身に発現し、特に ADAR2 は神経細胞に強く発現している。ADAR1 と ADAR2 は基質が同じ場合と異なる場合があるが、何がその違いを生み出すのか分子機構はまだよくわかっていない。一方、ADAR3 は神経細胞にのみ発現し、N 末端側にアルギニンリッチな一本鎖 RNA 結合ドメインを持つが RNA 編集活性は持たない。ADAR3 は、*in vitro* で RNA 編集活性を抑制することが報告されている⁸⁾。加えて、統計解析により、ADAR3 の一塩基多型は長寿と

島根大学医学部微生物学講座 (〒693-8501 島根県出雲市塩冶町 89-1)

Pathophysiological role of A-to-I RNA editing enzyme ADAR1 in human diseases

Hisashi Iizasa (Department of Microbiology, Shimane University Faculty of Medicine, 89-1 Enya, Izumo, Shimane 693-8501, Japan)

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2016.880593

© 2016 公益社団法人日本生化学会

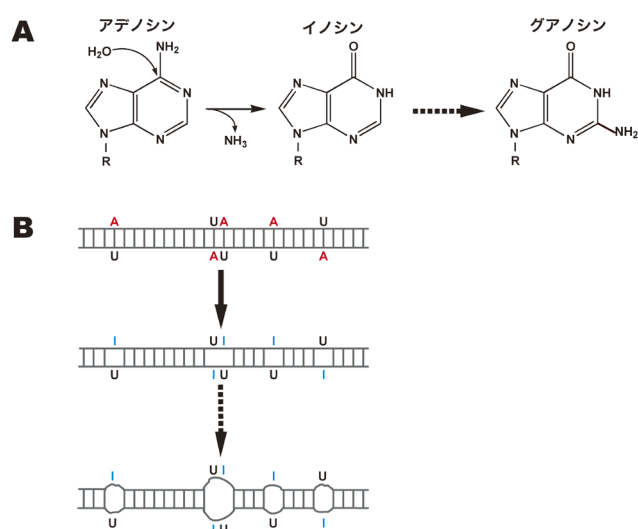


図1 A-to-I RNA編集酵素ADAR

(A) A-to-I RNA編集酵素ADARは、アデノシンのアミノ基を分解し（加水分解的脱アミノ化反応）、アデノシンをイノシンへと置換する。イノシンの構造はグアノシンと類似しているため、翻訳時にグアノシンと認識される。(B) ADARは、二本鎖RNAのアデノシンを標的とする。イノシンはウリジンと結合できないため、RNA編集を受けた部分は一本鎖RNAとなり、RNaseによって分解されやすくなる。

関連していることが報告されているが⁹⁾、RNA編集活性を持たないため、ADAR3の研究はあまり進んでいない。

RNA編集活性は、ADARの発現量だけが重要なのだろうか。最近Moritaらはイノシンを含むRNAを分解する酵素として、エンドヌクレアーゼV（Endonuclease V：EndoV）を同定した¹⁰⁾。EndoVは大腸菌から保存されている酵素であり、DNA中のデオキシアデニンが脱アミノ反応を受けると、これを認識して切断する。ところが、ヒトでは一本鎖RNA中のイノシンのみを標的として切断する。この酵素は主に細胞質に存在し、イノシンを含む一本鎖RNAを分解する。二本鎖RNAがイノシン修飾を受けると、立体構造が変化して一本鎖の部分が出る（図1）。したがって、RNA編集の頻度はADAR1の発現量とともに、EndoVの発現量にも依存することとなる。

2. RNA編集の基質

1) タンパク質コード領域

ADARは二本鎖RNAに結合し、アデノシンをイノシンへと変換するが、DNAは基質としない。アデノシンから変換されたイノシンは構造がグアノシンと類似しており、翻訳ではグアノシンとみなされる。すなわち、アミノ酸をコードしている部分にRNA編集が生じれば、ゲノムにDNA変異がないにもかかわらずアミノ酸置換が生じることとなる。

グルタミン酸受容体の一つGluR2のQ/R部位はADAR2によりRNA編集を受け、グルタミン酸(Q)からアルギニン(R)へと置換される。驚くべきことに、哺乳類の神経細

胞のRNAではほぼ100%Rへと変換されている。ADAR2欠損マウスは生後20日以内にけいれん重積によって死に至るが、このマウスにノックイン技術を用いてGluR2(R)を挿入すると、致死率はゼロになる¹¹⁾。この報告は、GluR2のQ/R部位がADAR2の主要な基質であることが示唆される。ではなぜ、ゲノムが最初からR型になっていないのであろうか？ 実は、高頻度にRNA編集を受ける箇所では、種によってはゲノムがRNA編集型へと変異している例もある。したがって、GluR2の現象は、進化の途上をみている可能性がある。ただし、非編集型の生理的意義を正確に理解するには、近年開発されたゲノム編集などによって、点変異をゲノムに挿入する必要があるだろう。RNA編集によりアミノ酸置換を引き起こす遺伝子の多くは、神経伝達物質の受容体である。つまりRNA編集は、“脳の複雑性”に深く関与していると予想される。RNA編集の異常は、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患、ブラダー・ウィーリー症候群やうつ病を含む精神疾患との関連が示唆されている¹²⁾（詳しくは、本特集にある郭らの総説を参照）。一方のADAR1に関しては、次世代シーケンズ技術によってADAR1によりアミノ酸置換を引き起こす多くの基質が報告されている。RNA編集は非コード領域にも生じるので、RNA編集自体が生物にとって何を意味するのか？ という議論が起こっている。

2) タンパク質非コード領域（miRNAを含む）

以前同定されたADARの基質は、いずれもエクソン内または、エクソン-イントロンで二本鎖RNAを形成するものであった。ではRNA編集は、それ以外にはどのようなRNAに編集を引き起こすのか？ コード領域以外で最初に報告されたのは、レトロトランスポゾンであった。Alu配列は、ヒトゲノムの10%を占め、時には二つのAlu配列が同一遺伝子内に挿入されていることがある。このうち一つが逆方向に挿入された場合、二つのAlu配列はほぼ完全な二本鎖RNAを作り出す。またこの構造が3'UTRに残っていると、mRNA中に二本鎖RNAが存在することになる。ヒトやマウスのmRNA中には、レトロトランスポゾン由来の二本鎖RNAが無数に存在し、高頻度にRNA編集を受けている¹³⁾。

また、microRNA前駆体（primary-microRNA：pri-miRNA）は、Alu配列よりは不完全であるが、比較的長い二本鎖RNAを作り出す。pri-miRNAは、Drosha-DGCR8複合体によって切断後（precursor-miRNA：pre-miRNA）、RanGTP8-Exportin5複合体によって核から細胞質へと輸送され、Dicer1-TRBP-Ago2複合体により成熟型miRNAへと切断される。そして最終的にmiRNAは、DicerやAgo2を含むRNA誘導サイレンシング複合体（RNA-induced silencing complex：RISC）に取り込まれ、翻訳を抑制して、RNA分解を促進する（図2）。このmiRNAの活性には、5'末端側から数えて2~7塩基（シード配列）が重要であるといわれている。筆者は、2005年米国ウィスター

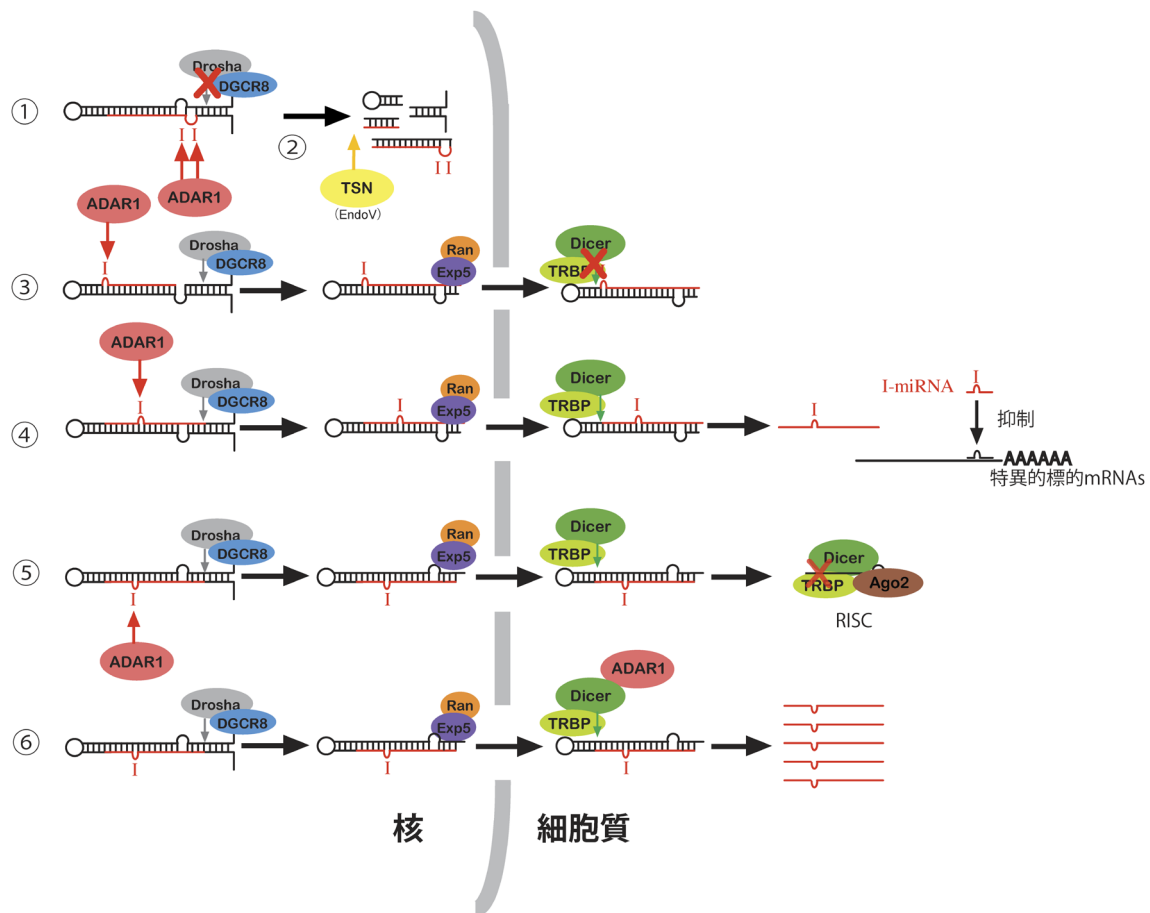


図2 ADAR1によるmiRNAの制御

①Drosha/DGCR8複合体によるpri-miRNA切断ステップの抑制. ②pri-miRNAのTudor-SN (TSN) に結合したEndoVによる分解. ③Dicer/TRBP複合体によるpre-miRNA切断ステップの抑制. Ran: RanGTP8, Exp5: Exportin5. ④RNA編集型成熟miRNAによる異なる標的mRNAの選択. ⑤RISC形成の抑制. ⑥Dicerの活性化.

研究所の西倉ラボへ留学し、河原（現：大阪大）や、太田（現：東北大）らとともにmiRNA前駆体のRNA編集について研究を行った。西倉らのグループは、1) pri-miRNAにRNA編集が生じると、編集箇所によってはDroshaの切断が阻害される。2) 同様に、Dicerによる切断が阻害される¹⁴⁾。3) シード配列にRNA編集が生じると、miRNAは異なる標的遺伝子を認識する¹⁵⁾。4) RNA編集箇所によっては、RISCへの取り込みが抑制される¹⁶⁾などを明らかにした（これらの報告は、主に河原が中心となって行った）（図2）。miRNA全体は、20%程度がRNA編集を受けていると予想されており、これらの報告はADAR1がRNA編集を介して、miRNA経路の抑制因子として作用することを示している¹²⁾。

ADAR1欠損マウスは胎生12日ごろに全身の組織でアポトーシスを引き起こし、死に至る¹⁷⁾。ADAR1の重要な基質がpri-miRNAなのであれば、胎仔組織中のmiRNAは増加するはずである。ところが実際に解析を行うと胎生11～11.5日において、野生型マウスではmiRNA発現量が急激に増加するのに対して、ADAR1欠損マウスでは増加は認められない。太田らはADAR1結合タンパク質の検索から、miRNA産生酵素であるDicer1がADAR1と直

接結合し、Dicer1の活性を増強することを見いだした¹⁸⁾。ADAR1はDicer1とヘテロ複合体を形成すると、RNA編集活性を失う。したがってADAR1は、RNA編集活性非依存的にmiRNAの産生を亢進していることになる。

では、pri-miRNAよりもさらに大きな長鎖非コードRNA (long non-coding RNA: lncRNA) は、ADARの基質となるのだろうか？ lncRNAの多くはポリコム抑制複合体と結合して転写抑制を引き起こすが、アンチセンス鎖として発現している場合はセンス鎖の転写を抑制することもある。このときにRNA-RNAハイブリッドは二本鎖RNAを形成するはずであるが、lncRNAには長い間RNA編集が発見されなかった。prostate cancer antigen 3 (PCA3) は前立腺がんを高発現するlncRNAであり、前立腺がんの増殖に関与している。しかしながら、PCA3がどのような機序により細胞増殖を亢進するのか、その分子機構は不明であった。PCA3はPRUNE2遺伝子イントロン領域のアンチセンス鎖に位置しており、PRUNE2のイントロンと二本鎖RNAを形成することによって、ADAR1のRNA編集を受けることが報告された¹⁹⁾。PRUNE2のイントロンとPCA3 mRNAが二本鎖RNAを形成するとADAR1の基質となりRNA編集を受けてしまう。この論文では、RNA編集

により作られたイノシンが核内タンパク質p54と結合してmRNAの細胞質への移行を阻害する可能性を示唆している。しかし、p54のイノシン結合能は近年否定的なデータが多く報告されているので、RNA編集はPCA3のイントロンスプライシングの異常を引き起こし、タンパク質レベルが低下していると思われる。ADARと疾患については、次節に詳細を記す。

3. A-to-I RNA編集と疾患

1) ADAR1と免疫疾患

ADAR2は神経疾患との関連が指摘されているが、ADAR1はどうか。2003年ADAR1は、両手と両足の皮膚に色素斑や白斑が混在する、遺伝性対側性色素異常症 (dyschromatosis symmetrica hereditaria: DSH) の原因遺伝子であることが報告され、注目を集めた²⁰⁾。DSHは日本人と中国人に多くみられる遺伝性の疾患で、その変異のほとんどはヘテロ型である。また、DSH患者の一部は脳の石灰沈着を伴う重篤な神経症状を呈する。興味深いことに、ADAR1ヘテロ欠損マウスは、DSHを発症しない。このことは、皮膚においてヒト特異的なADAR1の基質が存在することを示唆する。またADAR1欠損マウスが胎生致死であることを考えると、ADAR1がより重篤な疾患への関与も予想されていたが、そのような疾患は見つかった。い

2009年HartenrらはADAR1が造血幹細胞の増殖に必須であることを報告した。この論文の中で彼らは、ADAR1欠損マウス由来の造血幹細胞ではI型インターフェロン (IFN) シグナルが増加していることを発見した²¹⁾。ADAR1には主に二つのアイソフォームがあり (図1)、このうちADAR1 p150は、SmmuelらのグループによりI型IFN誘導性の遺伝子としてクローニングされている²²⁾。したがって、Hartnerの論文の意味することは、長い間不明であった。2012年RiceらはADAR1が、エカルディ・グティエール症候群 (Aicardi-Goutières syndrome: AGS) という希少疾患の原因遺伝子の一つであることを報告した²³⁾。AGSは、重度の心身障害を来す早期発症型の脳症で、頭蓋内石灰化病変を伴う非常にまれな疾患である。これらの症状は、I型IFNシグナルの異常な活性化によって引き起こされるが、DSH患者の中にわずかに存在するADAR1ホモ変異では、AGSを発症していたことが明らかとなった²⁴⁾。このことは、ADAR1がI型IFNシグナルの負の調節因子であることを示唆する。つまり、IFNはネガティブフィードバック機構の一つとして、ADAR1の発現を誘導していたのであった。AGSの患者は、アジア人に偏っているわけではなく、欧米人にも存在する。ではなぜDSHが報告されなかったのか。実は、発見されたADAR1ホモ変異の患者は白人であり、肌の色が白いためDSHが不明瞭であった可能性が指摘されている。

では、ADAR1欠損マウスが胎生致死を示すのは、胎仔

期のIFNシグナル活性化によるものであろうか? 自然免疫は、生物にあらかじめ備わっている原始的な免疫システムであり、ウイルスが細胞質で長い二本鎖RNAを合成すると、これを受容体によって認識し、IFN産生を導く。Mannionらは、二本鎖RNAに反応してI型IFNの産生を誘導する自然免疫の重要な因子であるMAVS (mitochondrial antiviral signaling protein) とADAR1のダブルノックアウトマウスを作製し、出生後0.5日までは生存可能であることを示した²⁵⁾。ただしこのマウスは、出生後1日以内には亡くなってしまう。この報告は、細胞内にある二本鎖RNAセンサーを介した自然免疫をADAR1が抑制し、胎生致死を防いでいることを意味する。

AGSの変異を解析すると、RNA編集活性は正常という例が多く認められる²³⁾。では、RNA編集の生理的な重要性は何であろうか? Liddicoatらは、RNA編集に重要なデアミナーゼの活性中心部に点変異 (E861A) を導入した、ADAR1変異マウスを作製した²⁶⁾。ADAR1-E861A/E861Aマウスは胎性13.5日で死亡する。ADAR1欠損マウスは胎生12日で死亡することから、ADAR1欠損マウスの主な死因はRNA編集活性に依存していることが明らかとなった。さらにADAR1-E861A/E861Aマウスは、細胞質の二本鎖RNAセンサーであるMDA5の欠損でレスキュー可能であり、マウスはやや小型であるものの問題なく成体へと成長する。この結果は、ウイルス非存在下でも細胞質に大量の二本鎖RNAが存在し、自然免疫が活性化してしまうところをRNA編集が抑制していることを意味する。3'UTRのレトロトランスポゾンに由来する二本鎖RNAは、その最有力候補であろう。また、多細胞生物は非常に多くのレトロトランスポゾンを持っている。ADARがなぜ多細胞生物から存在するのか? という謎も、これで説明可能である。

一方、PestalらはADAR1と、自然免疫に関わる遺伝子 (MDA5, MAVS, Sting, RIG-I等) のダブルノックアウトマウスを作製した²⁷⁾。これらマウスのうち、MDA5-MAVS経路を抑制するとADAR1欠損マウスは誕生するが、B細胞や、腎臓、腸管形成に異常を持ち、生後10日以内に死亡する。ADAR1 p150のみを欠損したマウスも胎生致死を示すが²⁸⁾、同様にMDA5-MAVS経路を抑制するとリンパ球系の産生異常を示すものの、腎臓の異常は認められない。

これまでの報告を図3にまとめた。胎生期では内因性の二本鎖RNAが大量に存在する。これと自然免疫が反応すると、胎仔は死んでしまう。そこで細胞質にあるADAR1 p150がこれらRNAを基質として、RNA編集により自然免疫の活性化を抑制している (図3A)。またAGS患者のデータから、ADAR1はRNA編集活性とは別に、未知の機能を用いて自然免疫を抑制していることが明らかとなった。さらに、ADAR1-E861A/E861A-MDA5欠損マウスの体の小ささは、ADAR1がRNA編集非依存的に組織発生にも関わっていることを示唆している。加えて、ADAR1は、

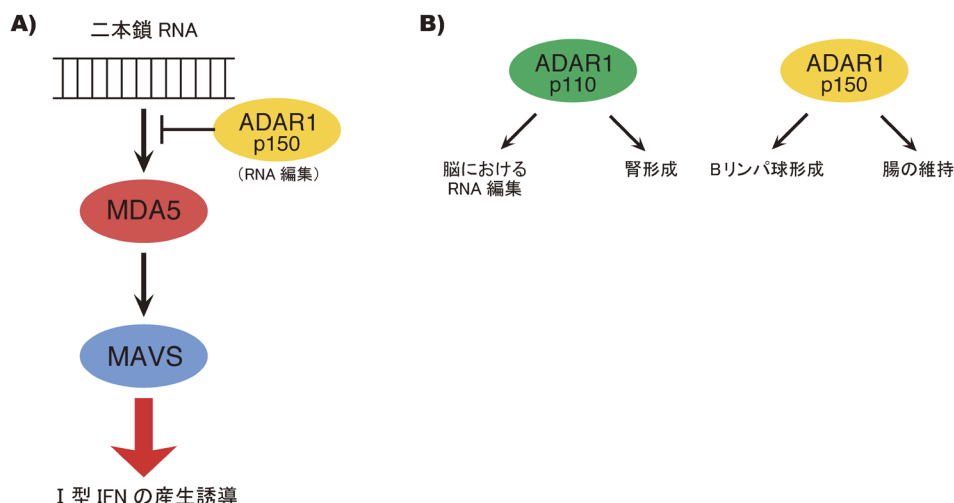


図3 ADAR1とIFN制御

(A) ADAR1と二本鎖RNAを介した自然免疫シグナル. (B) ADAR1アイソフォームごとの生物活性.

アイソフォームごとに異なる役割を持っている (図3B).

2) ADAR1とがん

ADAR1欠損マウスでは、全身の組織にアポトーシスを生じる²⁹⁾。また、ADAR1は造血幹細胞の維持に重要な因子であった²¹⁾。これらの報告は、がんにおいてADAR1が重要な役割を担っている可能性を示唆していた。ADAR1ががんにおいて重要であれば、ストレスによってRNA編集が変動すると、RNA編集によるアミノ酸置換も可逆的に変化し、一見同じようなmRNAプロファイルであっても、異なるRNAを発現することになる。しかしながらがんのサンプルは個人差が大きく、これを解析して統計的に意味を出すことは非常に困難であった。さらに、がん細胞株の多くは初代培養細胞と比べてRNA編集活性が大きく低下しており、ADAR1のがんにおける役割は不明であった。また次世代シーケンサーも登場から数年はシーケンスエラーが非常に多く、RNA編集の研究に使うことはできなかった。Chenらは、肝細胞がんのサンプルを次世代シーケンサーで解析し、antizyme inhibitor 1 (AZIN1) と呼ばれる遺伝子に高頻度でRNA編集が生じていることを明らかにした³⁰⁾。AZIN1はオルニチン脱炭酸酵素や、サイクリンD1を分解する酵素 (antizyme) の活性を抑制する。RNA編集型のAZIN1は、野生型と比較して核移行しやすくなっており、これによって分解酵素をより強力に抑制していた。その結果サイクリンD1の量が変化し、細胞も増殖していた。

正常細胞と比較してRNA編集活性が増加し、がんの悪性化を引き起こすという現象は、慢性骨髄性白血病³¹⁾や、乳がん³²⁾でも報告されている。さらに、Fumagalliらは、ADAR1遺伝子を含む染色体1qのコピー数自体が、乳がんを高頻度に増加していることを明らかにした³²⁾。ADAR1の高発現はIFNもしくは、コピー数の増加によって引き起こされるが、このような現象は乳がんのみならず卵巣がん

や肺がん、子宮頸部がんなど多くのがんで起こっている。また、次世代シーケンス技術による世界的ながんのゲノム解析The Cancer Genome Atlas (TCGA)³³⁾のデータを用いた研究によると、乳がんや頭頸部がんでは特にRNA編集の頻度が高く、加えて腎臓がんではRNA編集の頻度が高いと予後が悪化していた³⁴⁾。ただし、RNA編集を受ける基質によっては、抗がん剤の感受性をより高めるものもあり、RNA編集とがんについてはさらなる研究が必要であろう³⁴⁾。

4. おわりに

ADAR1は、その発見当初からユニークな転写後制御機構の一つとして注目を集めてきた。しかし基質となるmRNA同定の難しさから、その生理的意義はよくわかっていなかった。そして近年開発された次世代シーケンス技術は年々正確性を上げ、RNA編集についてもようやくその全貌が明らかとなりつつある。一方、遺伝子欠損マウスやAGS患者の解析から、ADAR1にはRNA編集に非依存的な生物活性が存在することが明らかとなった。太田らが報告したADAR1によるDicer1活性制御は、そのような活性の一つであると考えられる。本稿では取り上げなかったが、ADAR1はウイルス感染との関係性も指摘されており、今後の研究の展開が期待される。

謝辞

本稿執筆にあたり、図の作成を手伝っていただいた技術補佐員の濱田小百合さんに、この場を借りて深謝いたします。

文 献

- 1) Rebagliati, M.R. & Melton, D.A. (1987) *Cell*, **48**, 599–605.
- 2) Bass, B.L. & Weintraub, H. (1987) *Cell*, **48**, 607–613.

- 3) Bass, B.L. & Weintraub, H. (1988) *Cell*, **55**, 1089–1098.
- 4) Wagner, R.W. & Nishikura, K. (1988) *Mol. Cell. Biol.*, **8**, 770–777.
- 5) Wagner, R.W., Smith, J.E., Cooperman, B.S., & Nishikura, K. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, 2647–2651.
- 6) Kim, U., Wang, Y., Sanford, T., Zeng, Y., & Nishikura, K. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 11457–11461.
- 7) Melcher, T., Maas, S., Herb, A., Sprengel, R., Seeburg, P.H., & Higuchi, M. (1996) *Nature*, **379**, 460–464.
- 8) Chen, C.X., Cho, D.S., Wang, Q., Lai, F., Carter, K.C., & Nishikura, K. (2000) *RNA*, **6**, 755–767.
- 9) Sebastiani, P., Montano, M., Puca, A., Solovieff, N., Kojima, T., Wang, M.C., Melista, E., Meltzer, M., Fischer, S.E., Andersen, S., Hartley, S.H., Sedgewick, A., Arai, Y., Bergman, A., Barzilai, N., Terry, D.F., Riva, A., Anselmi, C.V., Malovini, A., Kitamoto, A., Sawabe, M., Arai, T., Gondo, Y., Steinberg, M.H., Hirose, N., Atzmon, G., Ruvkun, G., Baldwin, C.T., & Perls, T.T. (2009) *PLoS ONE*, **4**, e8210.
- 10) Morita, Y., Shibutani, T., Nakanishi, N., Nishikura, K., Iwai, S., & Kuraoka, I. (2013) *Nat. Commun.*, **4**, 2273.
- 11) Higuchi, M., Maas, S., Single, F.N., Hartner, J., Rozov, A., Burnashev, N., Feldmeyer, D., Sprengel, R., & Seeburg, P.H. (2000) *Nature*, **406**, 78–81.
- 12) Nishikura, K. (2010) *Annu. Rev. Biochem.*, **79**, 321–349.
- 13) Kawahara, Y. & Nishikura, K. (2006) *FEBS Lett.*, **580**, 2301–2305.
- 14) Kawahara, Y., Zinshteyn, B., Chendrimada, T.P., Shiekhata, R., & Nishikura, K. (2007) *EMBO Rep.*, **8**, 763–769.
- 15) Kawahara, Y., Zinshteyn, B., Sethupathy, P., Iizasa, H., Hatzi-georgiou, A.G., & Nishikura, K. (2007) *Science*, **315**, 1137–1140.
- 16) Iizasa, H., Wulff, B.E., Alla, N.R., Maragkakis, M., Megraw, M., Hatzi-georgiou, A., Iwakiri, D., Takada, K., Wiedmer, A., Showe, L., Lieberman, P., & Nishikura, K. (2010) *J. Biol. Chem.*, **285**, 33358–33370.
- 17) Wang, Q., Khillan, J., Gadue, P., & Nishikura, K. (2000) *Science*, **290**, 1765–1768.
- 18) Ota, H., Sakurai, M., Gupta, R., Valente, L., Wulff, B.E., Ariyoshi, K., Iizasa, H., Davuluri, R.V., & Nishikura, K. (2013) *Cell*, **153**, 575–589.
- 19) Salameh, A., Lee, A.K., Cardo-Vila, M., Nunes, D.N., Efsthathiou, E., Staquicini, F.I., Dobroff, A.S., Marchio, S., Navone, N.M., Hosoya, H., Lauer, R.C., Wen, S., Salmeron, C.C., Hoang, A., Newsham, I., Lima, L.A., Carraro, D.M., Oliviero, S., Kolonin, M.G., Sidman, R.L., Do, K.A., Troncoso, P., Logothetis, C.J., Brentani, R.R., Calin, G.A., Cavenee, W.K., Dias-Neto, E., Pasqualini, R., & Arap, W. (2015) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, 8403–8408.
- 20) Miyamura, Y., Suzuki, T., Kono, M., Inagaki, K., Ito, S., Suzuki, N., & Tomita, Y. (2003) *Am. J. Hum. Genet.*, **73**, 693–699.
- 21) Hartner, J.C., Walkley, C.R., Lu, J., & Orkin, S.H. (2009) *Nat. Immunol.*, **10**, 109–115.
- 22) Patterson, J.B. & Samuel, C.E. (1995) *Mol. Cell. Biol.*, **15**, 5376–5388.
- 23) Rice, G.I., Kasher, P.R., Forte, G.M., Mannion, N.M., Greenwood, S.M., Szykiewicz, M., Dickerson, J.E., Bhaskar, S.S., Zampini, M., Briggs, T.A., Jenkinson, E.M., Bacino, C.A., Battini, R., Bertini, E., Brogan, P.A., Brueton, L.A., Carpanelli, M., De Laet, C., de Lonlay, P., del Toro, M., Desguerre, I., Fazzi, E., Garcia-Cazorla, A., Heiberg, A., Kawaguchi, M., Kumar, R., Lin, J.P., Lourenco, C.M., Male, A.M., Marques, W. Jr., Mignot, C., Olivieri, I., Orcesi, S., Prabhakar, P., Rasmussen, M., Robinson, R.A., Rozenberg, F., Schmidt, J.L., Steindl, K., Tan, T.Y., van der Merwe, W.G., Vanderver, A., Vassallo, G., Wakeling, E.L., Wassmer, E., Whittaker, E., Livingston, J.H., Lebon, P., Suzuki, T., McLaughlin, P.J., Keegan, L.P., O'Connell, M.A., Lovell, S.C., & Crow, Y.J. (2012) *Nat. Genet.*, **44**, 1243–1248.
- 24) Kono, M., Matsumoto, F., Suzuki, Y., Suganuma, M., Saito, H., Ito, Y., Fujiwara, S., Moriwaki, S., Matsumoto, K., Matsumoto, N., Tomita, Y., Sugiura, K., & Akiyama, M. (2016) *J. Invest. Dermatol.*, **136**, 875–878.
- 25) Mannion, N.M., Greenwood, S.M., Young, R., Cox, S., Brindle, J., Read, D., Nellaker, C., Vesely, C., Ponting, C.P., McLaughlin, P.J., Jantsch, M.F., Dorin, J., Adams, I.R., Scadden, A.D., Ohman, M., Keegan, L.P., & O'Connell, M.A. (2014) *Cell Reports*, **9**, 1482–1494.
- 26) Liddicoat, B.J., Piskol, R., Chalk, A.M., Ramaswami, G., Higuchi, M., Hartner, J.C., Li, J.B., Seeburg, P.H., & Walkley, C.R. (2015) *Science*, **349**, 1115–1120.
- 27) Pestal, K., Funk, C.C., Snyder, J.M., Price, N.D., Treuting, P.M., & Stetson, D.B. (2015) *Immunity*, **43**, 933–944.
- 28) Ward, S.V., George, C.X., Welch, M.J., Liou, L.Y., Hahn, B., Lewicki, H., de la Torre, J.C., Samuel, C.E., & Oldstone, M.B. (2011) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 331–336.
- 29) Wang, Q., Miyakoda, M., Yang, W., Khillan, J., Stachura, D.L., Weiss, M.J., & Nishikura, K. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**, 4952–4961.
- 30) Chen, L., Li, Y., Lin, C.H., Chan, T.H., Chow, R.K., Song, Y., Liu, M., Yuan, Y.F., Fu, L., Kong, K.L., Qi, L., Li, Y., Zhang, N., Tong, A.H., Kwong, D.L., Man, K., Lo, C.M., Lok, S., Tenen, D.G., & Guan, X.Y. (2013) *Nat. Med.*, **19**, 209–216.
- 31) Jiang, Q., Crews, L.A., Barrett, C.L., Chun, H.J., Court, A.C., Isquith, J.M., Zipeto, M.A., Goff, D.J., Minden, M., Sadarangani, A., Rusert, J.M., Dao, K.H., Morris, S.R., Goldstein, L.S., Marra, M.A., Frazer, K.A., & Jamieson, C.H. (2013) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 1041–1046.
- 32) Fumagalli, D., Gacquer, D., Rothe, F., Lefort, A., Libert, F., Brown, D., Kheddoumi, N., Shlien, A., Konopka, T., Salgado, R., Larsimont, D., Polyak, K., Willard-Gallo, K., Desmedt, C., Piccart, M., Abramowicz, M., Campbell, P.J., Sotiriou, C., & De-tours, V. (2015) *Cell Reports*, **13**, 277–289.
- 33) Ahmed, M., Taylor, W., Smith, P.R., & Becker, M.A. (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**, 7482–7488.
- 34) Han, L., Diao, L., Yu, S., Xu, X., Li, J., Zhang, R., Yang, Y., Werner, H.M., Eterovic, A.K., Yuan, Y., Li, J., Nair, N., Minelli, R., Tsang, Y.H., Cheung, L.W., Jeong, K.J., Roszik, J., Ju, Z., Woodman, S.E., Lu, Y., Scott, K.L., Li, J.B., Mills, G.B., & Liang, H. (2015) *Cancer Cell*, **28**, 515–528.

著者寸描

●飯笹 久 (いいざさ ひさし)



島根大学医学部微生物学講座准教授。博士(薬学)。

■略歴 1969年東京都生まれ。92年北里大卒, 94年同大学院修士課程修了, 98年金沢大大学院満期退学, 同年より共立薬科大助手, 2005年ウィスター研ポスドク, 2009年北大遺制研助教, 14年島根大助教, 16年6月より現職。

■研究テーマと抱負 感染症が引き起こす癌において, Non-coding RNAと核酸修飾が果たす役割について研究を行っています。出雲は田舎なので, 食べ物はおいしく研究には集中できます。RNA編集も含めて興味ある方は, 是非ご連絡ください。

■ウェブサイト <http://yoshiyama-lab.org>

■趣味 読書及び音楽。最近, 歴史学者の磯田道史先生の本を読み, 70-80年代のロックを聴いています。といっても, なかなか時間がとれないですね。