

こ と ば

タンパク質の凝集：リボソームによってmRNAから翻訳されたタンパク質は、合成途中または合成後に各々のタンパク質独自の立体構造へと折りたたまれる（フォールディング）ことで機能を果たす。一方で、タンパク質は誤って折りたたまれる（ミスフォールディング）と本来の機能を失い、それが細胞に毒性をもたらすことがある。ミスフォールディングしたタンパク質は、通常は細胞内でプロテアソームやオートファジーなどによって速やかに分解されるが、分解を逃れると細胞内外において凝集体を形成することがある。アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患では、病変脳部位におけるタンパク質の凝集体は神経細胞死をもたらす認知症などの記憶障害を誘発する一因となるだけでなく、病理学的指標にもなる。

（遠藤 良，田中元雅 理化学研究所）

精神疾患：神経系細胞の機能的な不全によって引き起こされ、精神機能に障害をもたらす疾患の総称であり、統合失調症、うつ病、双極性障害などを含む。多くの神経変性疾患とは異なり、精神疾患では一般的に神経細胞死が認められず、神経伝達や神経回路の障害が生じ、それが精神障害を誘発すると示唆されている。精神疾患は遺伝的要因と環境的要因との複合的な要因によって生じるため、その発症機序は複雑であるが、近年のシーケンス技術の発展によって、さまざまな脆弱性因子（関連因子）が発症に関与することが指摘されている。しかし、精神疾患の原因には不明な点が多く、近年の患者数の増加を鑑みると、その病態解明と治療法の開発は喫緊の課題といえる。

（遠藤 良，田中元雅 理化学研究所）

クロスシーディング（cross-seeding）：タンパク質が線維状の凝集体（アミロイド）を形成した際、アミロイドは自らの構造を鋳型として単量体タンパク質の構造変化を誘導することで、そのアミロイド構造を増幅、伝播させていく（セルフシーディング）。その一方で、アミノ酸配列が異なるタンパク質どうしであっても、ある程度の特異性をもって両者が共凝集（クロスシーディング）することがある。たとえば、神経変性疾患の原因タンパク質が精神疾患に関連したタンパク質と共凝集し、巻き込まれた側の精神疾患関連タンパク質の機能不全が、神経変性疾患の発症前に併発する精神障害の原因となる可能性が、ハンチントン病や前頭側頭葉変性症で指摘されている。クロスシーディングが他の神経変性・精神疾患においても精神・神経障害に関わっているかは、今後のさらなる研究が必要である。

（遠藤 良，田中元雅 理化学研究所）

2型炎症応答：2型炎症応答は寄生虫感染に対する生体防御応答であり、アレルゲンへの暴露によっても引き起こされアレルギー性疾患をもたらす。インターロイキン（IL）-4, 5, 13などの2型サイトカインや免疫グロブリンE（IgE）の産生、顆粒球の蓄積・活性化、粘膜分泌や平滑筋の収縮などが起こり、侵入した寄生虫やアレルゲンが体内から排除される。この2型炎症応答に対して、インターフェロンや腫瘍壊死因子などのI型サイトカインの産生を伴う免疫応答はI型免疫応答と呼ばれ、細菌や腫瘍に対して起こる。アレルギー性喘息やアトピー性皮膚炎、食物アレルギー、花粉症などはアレルゲンに対する2型炎症応答に起因するアレルギー性疾患であり、GellとCoombsのアレルギー分類（I～IV型）の中ではI型反応の一部とIV型反応の一部が2型炎症応答に相当すると考えられる。

（森山彩野 国立感染症研究所）

2型自然リンパ球（ILC2）：2型サイトカインの産生は2型炎症応答の特徴であり、長らくT細胞が担うと考えられてきたが、2010年に2型サイトカインを産生する自然免疫細胞である2型自然リンパ球（ILC2）が報告された。現在ではT細胞の関与しない炎症応答やT細胞が成熟するまでの間の2型サイトカインの主な産生細胞はILC2であると考えられている。ILC2はリンパ球と共通の分子を多く発現しているが、リンパ球と異なり抗原特異的受容体を持たず、さまざまな生理活性物質により活性化して2型サイトカインを産生する。マクロファージと同様に腸管粘膜固有層、肺組織、脂肪組織、皮膚、骨髄、リンパ組織などに常在するが、炎症時には臓器間を移動するILC2の存在も報告されている。

（森山彩野 国立感染症研究所）

antagomiR：特定のmicroRNAに対し阻害作用を持つ合成オリゴヌクレオチドで、標的microRNAと相補的な配列の一本鎖RNA。antagomiRという用語は2015年Stoffelらの報告で初めて用いられ、ここでは標的microRNAと結合し分解に導く相補的な合成修飾RNAとして報告された。その後、現在までにさまざまな修飾により安定性や細胞膜透過性を高めたantagomiRが報告され、商業的にも入手可能であるが、その作用機序は必ずしも明らかでなく、microRNAが本来結合すべきmRNAと競合的に結合し、その作用を阻害すると記述される場合も多い。その名称についても統一をみておらず、anti-miR、blockmirなどと表記されることもある。

（栗澤元晴 国立国際医療研究センター研究所）