

ことば

異所性核酸 (ectopic nucleic acids): 細胞内には核内のゲノムDNAやミトコンドリアDNA, あるいは多種類のRNAなどの核酸が存在する。それ以外にウイルス, 微生物, 人工核酸, 死細胞等に由来する外来の核酸が細胞内外で炎症反応や細胞毒性を惹起することが知られており, そのような核酸を異所性核酸という。核のゲノムDNAが核の外に漏出するケース, ミトコンドリアDNA/RNAがミトコンドリアの外に漏出するケースも異所性核酸といえる。漏出する核酸のサイズや形態は多岐にわたり, 環状のもの, 直鎖状のもの, DNA/RNA-hybrid, 二本鎖RNAやグアニン四重鎖 (G-quadruplex) なども想定される。漏出したDNAに対するcGAS-STING経路は特に研究が進んでいる。

(松井秀彰 新潟大学)

Frankenbody: モノクローナル抗体の抗原認識部位を, 安定な短鎖可変領域フラグメントの骨格につなぐことにより作製された遺伝子コード型の抗体プローブ。東京工業大学の木村宏とコロラド州立大学のTimothy Stasevichらにより開発された。HAエピトープタグに対するFrankenbodyは, HAに対するモノクローナル抗体 (12CA5) の六つの相補性決定領域のループを, 細胞質で安定に機能することが知られている短鎖可変領域フラグメントの骨格につぎはぎして作製された。このような構造であることから, フランケンシュタインにちなみ, 「Frankenbody」と名づけられた。これまでに, HAタグとFLAGタグに対するFrankenbodyが作製されている。

(藤田尚信 東京工業大学)

RNAのN⁶-メチルアデノシン (m⁶A) 修飾: m⁶Aは, 真核生物のメッセンジャーRNA (mRNA) の転写後修飾ヌクレオチドとしては最も豊富に存在する。mRNAのm⁶A修飾のほとんどは核内のMETTL3/METTL14ヘテロ二量体を含むメチルトランスフェラーゼ複合体によって触媒され, 長い3'非翻訳領域を含む最下流エクソンや通常よりも長大な内部エクソンが高率で修飾されるが, それでも個々の修飾部位における修飾率は多くの場合20%程度である。mRNAのm⁶A修飾の主要な役割は細胞質におけるmRNAの不安定化であるが, スプライシングやサイレンシングなどに影響する例もある。m⁶A修飾されるmRNAが情報伝達分子や転写制御因子などをコードすることから, m⁶A修飾の異常は細胞の運命決定や分化に影響する。

(黒柳秀人 琉球大学)

nanoporeシーケンサー: 膜に埋め込まれたタンパク質などでできた微細孔 (nanopore) を通して一本鎖のDNAやRNAが通過する際に, 微細孔内にある塩基配列に応じて膜を挟んだ電気抵抗が経時的に変化する様子を電流値の変化として測定し, 人工知能を利用して塩基配列を解読する長鎖配列決定装置。原理上DNAやRNAの全長配列を解読することが可能で, 多数の微細孔を基板上に並べて並列処理できる上, 微細孔の再利用も可能であるためハイスループットの解析が可能である。また, PCRによる試料の増幅を経る必要がないため生体試料から抽出したDNAやRNAを直接解析可能で, ヌクレオチド修飾を検出する方法も開発されている。ポケットに入れて持ち運べる小型のデバイスも市販されており, フィールドや宇宙でも使用できる。

(黒柳秀人 琉球大学)

テレスクリプティング (telescripting): インترون中には潜在的なポリアデニル化サイト (polyadenylation site: PAS) が多数存在するが, これらの使用を抑制し不完全な転写終結を生じさせないように働く分子機構を指す。これを担うのがスプライソソームを構成する複合体の一つである, U1核内低分子リボヌクレオタンパク質 (small nuclear ribonucleoprotein: snRNP) である。U1 snRNPはイントロンのさまざまな位置に結合し, PAS上での切断・ポリアデニル化 (cleavage and polyadenylation: CPA) 複合体の活性を抑制すると考えられている。

(岩崎信太郎 理化学研究所)

リボソームプロファイリング (ribosome profiling): 次世代シーケンサーを使って細胞内の翻訳の動態を俯瞰的に解析する技術。Ribo-Seqとも呼ぶ。リボソームとmRNAの複合体に対し, RNA分解酵素で処理するとmRNAの大部分は分解される一方で, リボソームは内部にmRNAの一部を含み, RNA分解から保護する。最終的に残った30塩基長程度のRNA断片 (リボソームフットプリントと呼ぶ) を回収, DNAライブラリーを調製し, 次世代シーケンサー解析にかける。結果としてコドン分解能のあるデータが取得され, どのmRNAのどのコドン上にどの程度リボソームがあったか, ということ網羅的かつ定量的に理解することができる。

(岩崎信太郎 理化学研究所)

深部イントロン配列 (deep intronic sequence): 遺伝子配列においてエクソン・イントロンの境界部位から離れたイントロン領域は深部イントロン配列と呼ばれ、20~50塩基以上離れていることが基準になる場合が多い。深部イントロン配列の大部分では遺伝子発現における機能の有無は不明だが、同領域のシス配列を介したRNA結合タンパク質の機能やヒストン修飾・RNA修飾等を介して、周辺エクソンの認識が制御される例がある。また、全ゲノムシーケンシング解析やRNAシーケンシング解析から深部イントロン領域におけるRNAスプライシング異常を伴う遺伝子変異(深部イントロン変異)の報告が相次ぐなど、疾患要因としても同領域の重要性が知られる。

(網代将彦 京都大学)

再帰的スプライシング (recursive splicing): mRNA前駆体において、通常は一つのイントロンが1回のスプライシングで取り除かれるが、それが複数回で取り除かれる機構の一種。1998年にショウジョウバエで発見され、現在ではヒトを含む高等生物の長いイントロンで、よく起こっている現象であることが判明した。最初に5'スプライス部位と、イントロン内部の下流3'スプライス部位との間でスプライシングが起こるが、その3'スプライス部位は直下に5'スプライス部位があり(YAG/GU:再帰的スプライス部位)、その5'スプライス部位が、再び下流の再帰的スプライス部位の3'スプライス部位とスプライシングされる。この過程が上流より繰り返される継続的なスプライシングにより、長いイントロン全体が取り除かれる。

(前田 明, 福村和宏 藤田医科大学)

マイクロエクソン (microexon): さまざまな動物および植物のゲノムの中にはマイクロエクソンと呼ばれる3~27ヌクレオチド(nt)(定義によっては3~51nt)のきわめて短いエクソンが存在する。それらは平均的な100~200ntのエクソンの選択制御に関わるスプライシング因子によっては認識されにくく、別のスプライシング因子を必要とする。マイクロエクソンの多くは進化的にきわめてよく保存された選択的スプライシング制御プログラムに従って、特に脊椎動物の神経系で発現する転写産物に選択的に取り込まれることが知られている。大半のマイクロエクソンの長さは3の倍数であり、それらがコードするペプチドはタンパク質-タンパク質間の相互作用面やその近傍に挿入される。したがって、読み枠を壊すことなくタンパク質の機能を効率よく調節することに寄与する。

(吉田知之 富山大学)