

ことば

遺伝子コード型蛍光センサー (genetically encoded fluorescent biosensor): 標的の分子が結合すると明るさが変化する蛍光分子は、総じて蛍光センサーと呼ばれる。その中でも、緑色蛍光タンパク質やその類似分子をコア領域に持ち、分子全体がタンパク質により構成されたものが遺伝子コード型蛍光センサーである。1990年代後半に細胞内Ca²⁺濃度変化を検出できるセンサーが開発されたのを皮切りに、現在に至るまでさまざまな細胞内外のシグナル分子動態（セカンドメッセンジャー、代謝分子、神経伝達物質など）を計測できるセンサーが開発されてきた。遺伝子にコードされた分子であるため、組織や細胞種特異的に発現させて、標的シグナル分子の時空間動態を計測することができる。また、試験管内分子進化法のような大規模変異体スクリーニングにより、実験室内で効率的に性能を向上させることもできる。

(稲生大輔 大阪大学)

機械学習支援指向性進化 (machine learning-assisted directed evolution): 機械学習支援指向性進化とは、機械学習 (ML) を用いて指向性進化のプロセスを支援または最適化する技術である。指向性進化は、特定の目的に合わせてタンパク質の機能を改良するための技術であり、タンパク質をコードする遺伝子にランダムを含む多様な変異を導入した変異体集団を用意し、その中から目的の機能を持つものを選抜する技術である。指向性進化のプロセスは通常、タンパク質の配列空間を大規模に探索するために多くの実験と労力を要する。それに対し、機械学習支援指向性進化は、MLを利用して特定の遺伝子変異が望ましい機能を持つかどうかを予測し、指向性進化のプロセスをリアルタイムで最適化することで、より効率的に望ましい変異体を得ることを目的としている。

(二井手哲平, 戸谷吉博, 清水 浩 大阪大学)

パータナトス (parthanatos): パータナトスは、ポリ (ADP-リボース), すなわちPARを合成する酵素であるpoly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) に依存して誘導される制御性細胞死として定義される。PARP-1はDNA一本鎖切断を認識し、DNA損傷の修復やゲノム安定性の維持に寄与する。一方、重度のDNA損傷が生じた場合などはPARP-1が過剰に活性化される。過剰に活性化したPARP-1はPARを合成し、ミトコンドリア内膜に結合しているapoptosis-inducing factor (AIF) とPARとの相互作用を介して、AIFのミトコンドリアからの放出および核移行を促進する。核に移行したAIFは、DNAの断片化を引き起こすことで細胞死を誘導する

(野口拓也, 松沢 厚 東北大学)

リソソームストレス: リソソームは、物質の分解を担うオルガネラであり、エンドサイトーシスやオートファジーで取り込まれた細胞内外成分を加水分解する。通常、リソソームの内腔はpH4.5 ~ 5.0に酸性化されており、リソソーム内腔に存在する加水分解酵素の活性を保っている。リソソームストレスとは、リソソーム内の酸性環境の変化などによりリソソームの機能が抑制され、加水分解酵素の不活性化やタンパク質蓄積が生じた状態を指す。リソソームストレス存在下では、リソソームストレス応答機構が活性化され、リソソーム新生などを介してリソソームの恒常性が維持される。一方、リソソームストレスの蓄積は、神経変性疾患など多様な病態の形成に関与することが明らかになっている。

(野口拓也, 松沢 厚 東北大学)

イソプリメベロース (isoprimeverose): キシロースがグルコースに α -(1 \rightarrow 6)結合した二糖 (α -D-xylopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-D-glucose, CAS登録番号: 534-98-5)。陸上植物の細胞壁や種子に含まれている多糖類であるキシログルカンや、黄麹菌 *Aspergillus oryzae* などの微生物の酵素によって分解する際に、イソプリメベロース生成酵素 (isoprimeverose-producing oligoxyloglucan hydrolase, 別名: oligoxyloglucan β -glycosidase, EC 3.2.1.120) がキシログルカンオリゴ糖の非還元末端側からイソプリメベロースを遊離することによって生成される。イソプリメベロースは α -キシロシダーゼ (α -xylosidase, 別名: α -D-xyloside xylohydrolase, EC 3.2.1.177) によってグルコースとキシロースに分解される。

(松沢智彦 香川大学)

ピロトーシス (pyroptosis): ピロトーシスは、主に細菌感染時にマクロファージなどの自然免疫系細胞で誘導されるプログラムされた炎症誘導性細胞死である。炎症性カスパーゼのCaspase-1, 4, 5, 11によりGasdermin D (GSDMD) が切断され、N末断端が重合して細胞膜に小孔が形成され、細胞の膨化、破裂に至る。その際に炎症性サイトカインIL-1 β やIL-18の前駆体が切断されて成熟型IL-1 β やIL-18が産生・分泌され、また細胞内物質の漏出により炎症が誘導され、がんや自己免疫疾患等の病態に関与する。古典経路ではNLRP3やAIM2インフラマソームの活性化により活性化型Caspase-1が産生されてGSDMDが切断される。一方、非古典経路では、細胞質内に入ったグラム陰性菌のLPSにより直接的にCaspase-4/5 (ヒト), Caspase-11 (マウス) が活性化され、GSDMDが切断される。

(高松漂太 国立病院機構大阪南医療センター)