

## ことば

**cGAS-STING経路 (cGAS-STING pathway):** 細胞質ゾルに出現した二本鎖DNAに応答して、自然免疫応答を惹起するシグナル伝達経路。cGASタンパク質は二本鎖DNAに結合すると活性化し、ATPとGTPから環状ジヌクレオチドcGAMPを生成する。小胞体に局在する膜貫通タンパク質STINGはcGAMPに結合してTBK1キナーゼを活性化し、活性化TBK1が転写因子IRF3をリン酸化することにより炎症応答・抗ウイルス応答を誘導する。DNAウイルス由来の非自己DNAに加えて、細胞質ゾルへ漏出した自己ゲノムDNAやミトコンドリアDNAもcGAS-STING経路を活性化し、そのことが多様な自己炎症疾患・神経変性疾患の原因になることが明らかにされつつある。

(田口友彦 東北大学)

**RAN翻訳 (repeat-associated non-AUG translation):** 一般的にタンパク質の翻訳は開始コドン (AUG) から始まる。しかし、マイクロサテライトと呼ばれる3~6塩基の反復配列モチーフ由来の非常に長いリピート配列を有するRNAでは、開始コドン非依存的に複数のリーディングフレームでタンパク質翻訳が生じる現象が知られ、それをRAN翻訳と呼ぶ。RAN翻訳の開始にはRNAの高次構造が関与すると考えられる。また、リピート伸長病と呼ばれるマイクロサテライトの異常伸長に起因する多くの神経・筋疾患では、変性過程にある細胞にRAN翻訳により産生されたポリペプチドが蓄積しており、RAN翻訳はリピート伸長病の発症機構の一つと考えられる。

(塩田倫史 熊本大学)

**高ビリルビン血症 (hyperbilirubinemia):** 血中ビリルビン量が増加する疾患で、黄疸として視覚化される。ヘモグロビンの分解産物である非抱合型ビリルビンは、肝臓においてグルクロン酸による抱合を受けて抱合型ビリルビンとして腸管に排泄され、一部は再吸収を受けて腸肝を循環する。発症要因としては、ビリルビン産生亢進・肝取り込み低下・抱合障害・循環亢進による非抱合型の増加や、肝細胞機能障害・胆汁うっ滞による抱合型の増加があげられる。ビリルビンの細胞内蓄積は、ミトコンドリア酵素、イオンチャネルの阻害により、細胞障害をもたらす。治療法として、乳児の場合は光線療法による非抱合型ビリルビンの分解や交換輸血によるビリルビンの除去、成人の場合は原因疾患に対する治療介入があげられる。

(大岡晟也, 林 久允 東京大学)

**RNA修飾病 (RNA modopathy):** RNA修飾病は、RNA修飾を失うことで発症するさまざまな疾患の総称である。ヒトのほぼすべてのRNAは、転写後に化学修飾を受ける。RNA修飾はヒトに約60種類あり、それぞれ専用の酵素によりRNAの特定の位置に導入される。RNA修飾の役割は、RNAの立体構造の安定化、分解からの保護、塩基対合の調節、タンパク質との相互作用、自己RNAであることの見出しなどである。このようにRNA修飾は重要な役割を担うため、修飾酵素の遺伝子変異により修飾を失うと、知的障害、2型糖尿病、腎障害、肝障害、ミトコンドリア病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患が発症する。ただし、一つのRNA修飾の欠損により全身に影響を受けるわけではなく、そのRNA修飾が特に必要とされる組織で疾患が表出する。

(中條岳志 熊本大学)

**シトリン (citrin):** シトリンは主に肝臓ミトコンドリア膜に存在するタンパク質で、アスパラギン酸・グルタミン酸の膜を介した交換を担う。これにより、尿素回路へのアスパラギン酸の供給や、解糖系で生じた細胞質内NADHの還元エネルギーの電子伝達系への供給 (リンゴ酸・アスパラギン酸シャトル) に寄与する。シトリン欠損による疾患は2種類あり、新生児期から乳児期に発症するものをNICCD、思春期以降に発症するものをCTLN2と呼ぶ。シトリンの機能低下が細胞質内NADHの蓄積をもたらす、病態発症につながると考えられている。実際、患者の多くは糖類を嫌う強い嗜好性を示す。これはさらなるNADHの産生を防ぐためと考えられる。NICCDは胆汁うっ滞・多量アミノ酸血症などの代謝異常の症状、CTLN2は意識障害をはじめとした神経精神症状を呈する。

(大岡晟也, 林 久允 東京大学)

**キャップスナッチングウイルス (cap-snatching virus):** 多くのマイナス鎖RNAウイルス、特にインフルエンザウイルスやアレナウイルスは、宿主mRNAの5'キャップ構造を切り取り、mRNA合成のプライマーとして利用することで遺伝子の転写を促進しており、このプロセスをcap-snatchingと呼ぶ。ウイルス複製過程における転写産物は宿主による監視対象であり、特に5'末端構造はRIG-Iと呼ばれるRNAセンサーによる認識部位として重要である。インフルエンザウイルスの場合、ウイルスRNAポリメラーゼ複合体がキャップ結合ドメインを介して宿主mRNAの5'キャップ構造に結合し、エンドヌクレアーゼ活性により5'キャップ構造を切断する。これにより、宿主キャップ構造を有したウイルスmRNAは、宿主RNA監視を回避するとともに、宿主翻訳機構により翻訳される。

(植畑拓也 京都大学)