

こ と ば

分泌性オートファジー (secretory autophagy): 細胞質成分をリソソームで分解する古典的オートファジーとは異なり, オートファゴソームやオートファジー関連因子を利用して, 細胞内物質を細胞外へ輸送・放出する経路を指す。IL-1 β など, シグナルペプチドを持たないタンパク質の非古典的分泌に加え, 一部のウイルスがこの経路を利用して細胞外へ放出されることも知られている。近年では, LC3-dependent extracellular vesicle loading and secretion (LDELS) など, ATG 因子や LC3 脂質化を利用した細胞外小胞分泌経路も分泌性オートファジーの一形態として位置づけられている。分泌される小胞のサイズや分子構成は, 経路や細胞種によって異なる可能性がある。これらは, 感染応答, 炎症, 神経変性疾患, がん微小環境など, 多様な生命現象や病態との関連が注目されている。

(柳川恭佑 ハーバード大学, 吉森 保 大阪大学)

祖先配列再構成法 (ancestral sequence reconstruction): 分子系統樹上の節に位置する祖先のアミノ酸配列を, 統計的・確率論的に推定する方法である。入力データは, 解析対象タンパク質のホモログ配列から作成した多重配列アラインメント (MSA) と, 対応する系統樹データとなる。復元された祖先タンパク質は, 現存タンパク質と比較して, しばしば優れた特性 (耐熱性, 発現量) を示し, 近年ではタンパク質立体構造解析や高機能化タンパク質デザインに応用されている。一方, 復元された祖先配列は, あくまで「入力した配列・系統樹および進化モデルのもとで統計的にもっともらしい祖先配列」であり, 実際に過去に存在した配列そのものとは限らない点に注意が必要である。本法を用いてタンパク質の分子進化を議論する場合, 復元結果の妥当性を異なる解析条件や実験結果などから, 多角的に検証する必要がある。

(中野祥吾 静岡県立大学)

iSAT (integrated synthesis, assembly, and translation) システム: 試験管内でリボソームのアセンブリとタンパク質合成を同時に駆動する反応系である。rRNA をコードする DNA, 精製リボソームタンパク質, 転写・翻訳因子, エネルギー再生系などを含む単一の反応液中で, rRNA の転写, リボソームのアセンブリ, そして新生リボソームによるタンパク質合成までを一連の連続反応として進行させることができる。細胞外環境でリボソームアセンブリを解析できる実験系として有用であるとともに, リボソームの改変・進化工学を可能にする基盤技術としても注目されている。たとえば, 生細胞では致死となる変異 rRNA の機能評価や, 非天然基質を重合する改変リボソームの探索が可能となる。

(小坂唯心, 青木 航 大阪大学)

マイクロリポファジー (microlipophagy): 脂肪滴を選択的に分解するリポファジーの様式で, リソソーム膜が脂肪滴を直接取り込んで分解する経路を指す。隔離膜が伸長してオートファゴソームを形成するマクロリポファジーとは異なり, リソソーム膜自体の陥入, あるいは脂肪滴を包み込むように伸長して閉じることで, 脂肪滴が内腔へ取り込まれる。哺乳類では肝細胞において, 脂肪滴とリソソームの安定した接触部位を介し, オートファゴソームを経ずに脂質とタンパク質が直接移行することが示されている。免疫細胞でも, 慢性気道炎症下の Th2 細胞では脂肪滴の異化が PPAR γ を介して IL-33 受容体 ST2 の発現を誘導する。脂質を負荷したマクロファージでも同様の像が捉えられ, 泡沫細胞化の制御への関与が示唆される。本経路は脂質恒常性の維持のみならず, 慢性炎症や代謝性疾患の制御機構としても注目されている。

(平原 潔 千葉大学)

三次リンパ組織/三次リンパ構造 (tertiary lymphoid tissue/structure): 慢性炎症の場合において, 本来リンパ組織ではない末梢組織に異所性に形成されるリンパ組織様の細胞集簇を指し, 三次リンパ組織あるいは三次リンパ構造と記される。B 細胞領域と T 細胞領域, 濾胞樹状細胞, 高内皮細胞静脈様の血管やリンパ管を備え, リンパ節などの二次リンパ組織に類似した構造をとる。一方で被膜を欠き, 発生段階にあらかじめプログラムされたものではなく, 炎症に応じて後天的に誘導される点が異なる。感染症, 自己免疫疾患, 移植拒絶, 腫瘍, 加齢腎などで観察され, 局所における抗原提示と抗体産生場として機能する。腫瘍では免疫チェックポイント阻害薬の奏効と相関する一方, 自己免疫疾患では病態を増悪させるなど, その意義は組織や病態の文脈により異なる。

(平原 潔 千葉大学)

接合子ゲノム活性化 (zygotic genome activation : ZGA): ZGA とは, 受精後の初期胚において, 胚自身のゲノムから転写が開始・活性化される過程をいう。ZGA の段階的な進行は種によって異なる。マウスでは 1 細胞期の minor ZGA に続き, 2 細胞期に大規模な major ZGA が起こり, ヒトでは 4 ~ 8 細胞期に転写活性が増大し, major ZGA は主に 8 細胞期にみられる。ZGA は母性 RNA・タンパク質の分解と協調し, 母性・接合子転換 (maternal-to-zygotic transition : MZT) の中核をなす。マウスでは minor ZGA を阻害すると major ZGA に支障を来し, 多くの胚が 2 細胞期以降へ発生できないことから, ZGA は正常な初期胚発生に不可欠である。

(中野治子 UCLA, 中野 敦 UCLA, 東京慈恵会医科大学)