



Volume 465
Number 7294
2010年5月6日号

スプライシングコードの謎を解く：RNA 塩基配列から予測される選択的スプライシングのパターン

CRACKING THE SPLICING CODE: Alternative splicing patterns predicted from RNA sequences

単独の遺伝子から2つ以上の異なるタンパク質が生成できるようになる選択的スプライシングは、脊椎動物ゲノムのコーディング容量を大幅に増やしている。選択的スプライシングは、1つの遺伝子がどのように細胞過程を制御するのかを決定付け、また多くのヒト疾患にみられる変異はスプライシングに影響を及ぼしている。選択的スプライシングを受けた異なるメッセンジャーRNAの発現を、ゲノム塩基配列データから予測できるようにすることは、遺伝子発現の分野で長らく追求されてきた目標である。トロント大学のFreyたちとBlencoweたちは、数千のエキソンについて、数百のRNA特性が協働して組織依存的な選択的スプライシングを調節する仕組みを正確に予測する「スプライシングコード」を解読した。これを用いて、発生過程と神経学的過程で選択的スプライシングがどのように重要な役割を果たしているかが予測され、スプライシング調節機構に関する手がかりが得られた。また、このコードを組み込んだウェブツールを作り、機能が未知のエキソンとイントロン塩基配列を探索して、組織特異的なスプライシング・パターンを予測できるようにした。

格や基質として組織工学での使用に適している可能性がある。

構造生物学：暗所で緑化を起こす物質

Dark greening materials

一部の光合成生物（例えばマツの実生などの裸子植物）は暗所で緑化することが可能で、これはエンドウのような被子植物の芽生えの緑化に光が絶対に必要なのと対照的である。この暗所での緑化に働く酵素が、暗所作動型プロトクロロフィリド (Pchl_{id}) 酸化還元酵素 (DPOR) で、クロロフィル *a* の直接の前駆体であるクロロフィリド *a* を形成するために必要な Pchl_{id} の C17=C18 二重結合の立体特異的な還元を触媒する。今回、紅色光栄養細菌である *Rhodobacter capsulatus* 由来の DPOR の成分である NBタンパク質の結晶構造が決定された。この構造から、Pchl_{id} の C17=C18 二重結合の還元機序と考えられる化学反応機構が示唆された。また、DPOR はよく知られた窒素固定酵素であるニトロゲナーゼと似ており、窒素固定と暗所でのクロロフィル形成の分子機構の関わりが進化的に近いことが考えられる。

生理：水の味の分子基盤

A taste of water

動物が生きていくには環境の中で水を見つけなければならないが、それをどのようにして行っているのかはまだわかっていない。今回、デジェネリン / 上皮性ナトリウムチャンネルファミリーのメンバーである PPK28 が、キイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) の水の味覚受容器であることが突き止められた。このファミリーのほかのタンパク質は、機械刺激および塩分刺激の検出にかかわっていると考えられている。



医学：C型肝炎の新しい治療薬

New drugs for hepatitis C

C型肝炎ウイルス (HCV) に直接的に作用して、慢性感染を治療するための抗ウイルス薬の開発は、臨床必要性が高く、ウイルスのプロテアーゼである NS3、および HCV 複製に不可欠な RNA 依存性 RNA ポリメラーゼである NS5B という2つの酵素の阻害剤に研究がおおむね集中して行われてきた。BMS-790052 は、化学遺伝学によって強力な HCV 特異的阻害剤であることが突き止められた化合物で、非構造タンパク質 5A (NS5A) という、酵素活性がわかっていない第三のウイルス分子の低分子阻害剤である。今回、ブリストル・マイヤーズスクイブ社の研究チームは、BMS-790052 の発見とウイルス学的な特徴を報告し、また、健常者と HCV 感染患者で行われたこの化合物を用いた臨床試験の結果を公表している。これらの結果は、HCV の NS5A の阻害が臨床的に適切な機序

であるということの概念実証に当たる。*in vitro* のデータからは、既知の HCV 阻害剤との相乗的な相互作用が示されており、抗ウイルス薬のカクテルが実行可能な治療法となると考えられる。

材料科学：筋肉を模倣する

Muscle mimicry

S Lv たちは、性質がよくわかっていてゴム状弾性をもつ人工タンパク質 GB1 を、昆虫がもつタンパク質レジリンと組み合わせ、筋肉の受動的弾性の大部分を支配しているタンパク質であるタイチンの分子構造を模倣する人工タンパク質を作製した。この新しいタンパク質は、構造化されたドメインと構造化されていないドメインが組み合わされており、架橋させて固体にできる。そうして作られる生体材料は、ひずみが小さい場合には弾力性があり、ひずみが大きい場合には伸展性がある粘り強く、筋肉の受動的特性を模倣しており、人工筋肉の骨



Volume 465
Number 7295
2010年5月13日号

ずっと残った痕跡：オルドビス紀のバージェス頁岩型動物相 LASTING IMPRESSIONS: A Burgess Shale-type fauna from the Ordovician

カナダのプリティッシュ・コロンビア州にあるバージェス頁岩は、約5億1000万年前の中期カンブリア紀の極めて多様な軟体性生物の化石を含むことで有名であり、海中に生息した大昔の動物をうかがわせてくれる。現在、類似の動物相は、遠く離れた中国とグリーンランドでも発見されているが、そうした動物相は中期カンブリア紀末には消滅してしまったと考えられ始めていた。だが、「バージェス頁岩型」の動物相が、約4億8000万～4億7200万年前の前期オルドビス紀に当たる、下部および上部 Fezouata 累層（モロッコ）で発見された。この種の生物は、カンブリア紀以降にも、明らかに生き延びていたのである。これには、絶滅や存続の問題だけでなく、こうした軟体性動物の化石が偶然保存されたことも大きくかかわっている。この Fezouata 動物相は、バージェス頁岩の群集とオルドビス紀の大々的に起こった生物多様化の初期段階とをつなぐものである。オルドビス紀の爆発的生物多様化は、かつては貝殻の化石だけしか得られていなかった海生生物の歴史の中で、最もめざましい出来事の1つである。

細胞：iPS細胞のカギとなる遺伝子クラスター

Key gene cluster in iPS cells

人工多能性幹（iPS）細胞が胚性幹（ES）細胞とどの程度同等であるかは、いまだに結論の出していない問題である。ES細胞と比べると、iPS細胞には何百もの遺伝子の異常な発現がみられるとする報告もいくつかある。しかしiPS細胞は、発生能に関する最も厳密なテストの1つである、完全にiPS細胞に由来するマウスを四倍体胚補完法により作出できるかという問題では、合格点に達する能力をもっている。Stadtfeldたちは今回、複雑な要素を最小限に抑えて、この問題に取り組むために、遺伝的に同一なマウスES細胞とiPS細胞での遺伝子発現を比較した。mRNAおよびマイクロRNAの全体的な発現パターンは、染色体12qF1上のインプリント遺伝子クラスターにコードされる少数の転写産物と20種類未満のマイクロRNAを除いて、区別がつかないことがわかった。つまり、iPS細胞の発生能は、この部位

で遺伝子が抑制されるか、あるいは活性化されるかに依存している。

細胞：神経活動応答性エンハンサーの新しい機能

Activity-regulated enhancers

遺伝子の調節タンパク質は、プロモーターのmRNA転写開始部位付近の非コードDNAか、ゲノム上で遠く離れた位置にあるエンハンサーの非コードDNAのどちらかに結合する。エンハンサーは、プロモーターにRNAポリメラーゼを引き寄せるのを助ける働きをする。今回、ゲノム規模の塩基配列解析により、神経細胞の電気的活動に応答する1万個以上のエンハンサーを調べ、この調節過程でエンハンサー自体のところへもポリメラーゼが誘導され、そこで非コードRNAを転写することが明らかになった。この「エンハンサーRNA」（eRNA）合成が起こるのは、プロモーターからのmRNA合成を活発に促進しているエンハンサーに限られている。この結果は、少なくとも脳内では、エンハンサーが遺伝子発

現の調節でこれまで考えられていた以上に、積極的な「プロモーターに似た」役割を果たしていることを示唆している。

進化：生物はすべて1つの大家族

One big family

ダーウィンが述べたような、「温かい小さな池」で全生物の共通祖先（universal common ancestry；UCA）が生じ、地球上のあらゆる生物は遺伝学的に血縁関係にあるという考え方は、現在の進化理論の中心となっている。UCAに関する古典的な意味での証拠は多数あるものの、概して定性的であり、理論に対して型どおりの定量的な検証が行われたことはほとんどない。また、多くの生物で大規模な遺伝子水平伝播が認められることにより、UCAという考え方には疑問が投げかけられてきた。今回D Theobaldは、UCAという考え方を形式的仮説の1つと見なし、広く保存されているタンパク質のアミノ酸配列のベイズ統計解析を用いて、遺伝的類似性が系統的近縁性を反映すると仮定せずに、別の複数のモデルと結果を対比させる検証を行った。軍配はUCA説に上がり、生物の単系統性は、競合するあらゆる仮説に対して圧倒的に優勢であった。

医学：ALSにみられるオプチニューリン異常

Optineurin defects in ALS

運動ニューロン疾患である筋萎縮性側索硬化症（ALS）の患者の約10%は家族性だが、これまでに見つかっている少数の変異では、こうした症例の20～30%しか説明できない。今回、家族性ALSの家系内の個人を対象とした新たな研究により、オプチニューリンをコードするOPTN遺伝子で、これまで知られていなかった3つの変異が見つかった。OPTNはまれな疾患である家族性緑内障の原因遺伝子であることが、既に報告されている。オプチニューリンは、調節タンパク質であるNF-κBの活性化を阻害するが、変異体ではこの機能が失われていることから、NF-κBの阻害剤はALSの治療に役に立つかもしれない。



Volume 465
Number 7296
2010年5月20日号

マラリアと戦うための武器庫：血液段階のマラリア原虫に効果のある数千の化合物

ANTIMALARIAL ARSENAL: Thousands of compounds active against blood-stage parasites

マラリア感染は、現在でも毎年ほぼ2億5000万例が報告されている。80万人以上が死亡し、その大半は5歳未満の小児である。熱帯熱マラリア原虫は、薬剤耐性を獲得しやすいことで悪名高く、新たな薬剤が緊急に必要とされている。今回、アルテミシニンに替わる薬剤の開発に期待をもたせる2つの研究が発表された。これらの研究によって、赤血球中で熱帯熱マラリア原虫の無性世代の成長を阻害する数千種の化合物が同定された。その多くは、現在使用されている薬剤とは構造および作用機序が異なっている。Guiguemdeたちは、30万種類以上の化合物を対象として化学遺伝学の手法によるスクリーニングを行い、1300の「ヒット」化合物中には、非常に有望で治療濃度域が広い561種が含まれていることを明らかにしている。Gamoたちは、グラクソ・スミスクライン社の化学物質ライブラリーにある約200万種類の化合物をスクリーニングし、1万3500を超えるヒット化合物を見いだして、その多くは多剤耐性をもつマラリア原虫株に対して効果があることを報告している。これらの研究は有望なリード化合物の豊かな供給源を提供しており、新規抗マラリア薬を探索する研究者は結果を無料で入手できる。

を高分解能で初めてとらえたものであり、酵母という単純な生物のゲノムでさえ非常に複雑な構造であることがはっきり示された。

医学：細菌をもって細菌を制す

Bacterial rivals at odds

黄色ブドウ球菌は健康な人の鼻腔にしばしば存在し、病原性感染がこの無害な初期定着菌群に由来することも多い。また、常在細菌である表皮ブドウ球菌も鼻腔内に定着する。今回、岩瀬忠行（東京慈恵会医科大学）たちは、一部の表皮ブドウ球菌が分泌するセリンプロテアーゼ Esp が、黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成を阻害し、またその鼻腔内定着を減少させることを示した。このことは、多剤耐性菌株による感染も含めた、黄色ブドウ球菌感染の予防や治療に対する新しい方策を示唆している。

植物：マイクロRNAと細胞運命

MicroRNAs and cell fate

古典的植物モデルのシロイヌナズナ (*Arabidopsis*) を用いた植物の根の発生に関する研究で、miRNA165/6というマイクロRNAが細胞間のコミュニケーションにかかわっていて、根細胞の運命決定因子として働いていることが明らかになった。根から葉や茎へ水や溶質を輸送する木部の管構造のパターン形成が、今まで知られていなかった二方向性のシグナル伝達経路、つまり、ある方向への転写因子の細胞間移動とそれとは逆方向へのマイクロRNAの細胞間移動に依存していることがわかったのである。中心柱で生成する転写因子 SHORT ROOT は内皮に移動し、そこで転写因子 SCARECROW と協同して、MIR165a および MIR166b というマイクロRNAを活性化化する。次いで、それが維管束の細胞で、III型ホメオドメイン-ロイシンジッパー転写因子をコードするメッセンジャーRNAを標的として分解する。この調節経路に、進化的に保存された転写因子およびマイクロRNAのカスケードが関与していることは、この経路が陸上での成長への進化的適応である可能性を示唆している。

宇宙：従来と違う型の超新星

SN2005E: untrue to type

暗い超新星SN2005Eの新規な特徴は、今までに確立された超新星の分類に容易には当てはまらない。Ib型、Ic型、II型、重力崩壊型超新星は、大質量星がその生涯の終わりに爆発するときを生じ、Ia型は質量降着している白色矮星の熱核爆発で生じると考えられている。Peretsたちは分光データから、SN2005EがIb型のようにヘリウム過剰で、Ia型に特有の水素、シリコン、硫黄のスペクトル線を欠くと結論している。しかし、SN2005Eが「古い」星の環境に存在し放出物の量が少ないことから、重力崩壊型起源ではなく、低質量で古い前駆星、おそらく連星系でヘリウムが降着している白色矮星であろうとしている。一方、川端弘治（広島大学）たちは、SN2005EはSN2005czに似ており、楕円銀河の中で見つかることは異例といえ

るIb型超新星であるとしている。彼らは、SN2005EとSN2005czは共に、爆発を起こす質量の低質量側（太陽質量の6～12倍）の大質量星の重力崩壊型爆発の結果生まれたとすると、最もうまく説明できると考えている。

細胞：3Dで見るゲノム

A genome in 3D

出芽酵母の染色体内や染色体間での相互作用を示す地図が、ハイスループットな染色体コンホメーション捕捉法を用いてキロ塩基の分解能で作製された。その結果、核内にある染色体の三次元構造が明らかになった。ゲノム全体の形はスイレンの花に似ており、核の極の1つにセントロメアが集まり、この土台から染色体の腕32本が突き出している。この三次元地図は、染色体が動的存在であることは度外視したスナップ写真に相当するが、真核生物のゲノムの構造



Volume 465
Number 7297
2010年5月27日号

エネルギーの基盤：呼吸鎖複合体 I の構造

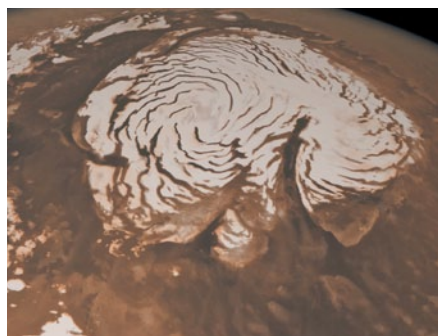
POWER BASE: Architecture of respiratory complex I

呼吸鎖複合体 I は呼吸鎖の 1 番目の酵素であり、NADH とキノン間の電子伝達をプロトン転位に共役させることにより、ミトコンドリアでの細胞のエネルギー産生に中心的役割を果たす。この巨大複合体は、機構と完全な構造がわかっていない最後の呼吸鎖構成要素であった。今回、大腸菌 *Escherichia coli* の複合体 I の膜ドメインと、高度好熱菌 *Thermus thermophilus* の複合体 I の全体構造が決定された。構造は共役機構についての強力な手がかりを与える。2 つの主要ドメインの界面における立体構造変化が長い α ヘリックスにピストン様運動を引き起こし、近傍の膜貫通ヘリックスを傾けて、その結果プロトンの転位が起こるらしい。

宇宙：レーダーで見た火星

Mars on the radar

火星の北極冠は、この惑星全体を深さ数メートルの水で覆うのに十分な量の水を含んでおり、非常に目立つ 2 つの大きな地形的特徴を備えている。それらは、巨大なボレアレ峡谷と渦巻き状の一連の地溝で、形成された過程はまだはっきりしていない。今回、これら 2 つの地形の詳細な歴史について、マーズ・リコネサンス・オービターのレーダー測深機から得られたデータに基づいて検討した 2 つの論文が発表された。J Holt たちは、ボレアレ峡谷は破壊的な事象ではなく、堆積過程によって形成されたことを示している。もう 1 つの論文で I Smith と J Holt は、中心の地溝の形成原因は極氷の浸食による切り込みではなく、こちらもおおむね堆積過程によって形成され、過去 200 万年間に極域方向に移動し上昇したと結論している。



火星の北極冠。渦巻きの右側に峡谷がある。

進化：ヨーロッパにもいた角竜類恐竜

Horned dinosaurs in Europe

角竜類恐竜は、白亜紀後期の東アジアおよび北米西部の動物相に特徴的な構成群であり、通常はこの 2 つの地域に固有のものだと考えられている。角竜類がこれらの地域以外に生息していた可能性を示す手がかりはこれまでもあったが、確かなものではなかった。現在のハンガリーで角竜類の新種が発見されたことは、白亜紀後期の生物地理学にまだ予想外の発見がありうることを示している。当時のヨーロッパの大部分は、アフリカ大陸とユーラシア大陸の間に存在した群島であった。現在のところ知られている化石は少ないが、ヨーロッパから恐竜の生物地理学に関する手がかりが今後も得られる可能性がある。

遺伝：肺がんの変異

Lung cancer mutations

ゲノム塩基配列完全解読によって、肺がんを含め、多くのがんの変異スペクトルについて知見が得られている。最新のシーケンシング技術を使えば、変異の差異をゲノム全域にわたってとらえることも可能になっており、今回、肺がんて実現した。煙草を 15 年間にわたって 1 日平均 25 本吸ってきたと報告されている男性の原発性肺がん（腺がん）と、それに隣接する正常組織の完全ゲノム塩基配列の比較が行われ、5 万個を超

える点突然変異が明らかになったのである。そのうち 530 個について詳しい検証が行われ、392 個はコード領域にあり、KRAS がん原遺伝子の変異と増幅のような既知の変異も含まれていた。これらのデータは、遺伝的に複雑な腫瘍には部分的に重複する変異が多数含まれている可能性を示唆しており、がんの原因となる頻発性のドライバー変異の同定には、もっと数多くの試料の塩基配列解読が必要だろうと考えられる。

進化：イカに似たネクトカリス

Squid-like Nectocaris

バージェス頁岩は、化石の保存状態が極めてよいこと、またアノマロカリスやハルキゲニアなど、その化石の多くが極めて奇妙なものであることで有名である。化石については長年分類が進まず、またスティーブン・ジェイ・グールドの『ワンダフル・ライフ』のもととなった。その後、多くの化石は、現生の無脊椎動物門に沿って分類された。グールドのいう「奇妙な生物 (weird wonders)」には、ネクトカリス (Nectocaris) も含まれていた。研究に収集された少数のネクトカリスの化石は、節足動物と融合した脊索動物のようにみえた。今回 M Smith と J-B Caron は、ロイヤル・オンタリオ博物館が収集した新標本 90 点を調べて、ネクトカリスにも分類上のしかるべき位置付けが可能であると提案している。その体の構造は、タコやイカ、絶滅アンモナイト類を含む軟体動物頭足類と近縁なことを示唆している。



一対のカメラ型の眼、柔軟な触腕、およびジェット推進用の「ノズル」を備えている。イカに似ているが、触腕の数は 2 本である。