

DNA 配列に対するタグ付けが可能である<sup>15)</sup>。従って、分割型メチル化酵素の基質結合ポケットの最適化によって、配列特異的な DNA 標識が行えると考えられる。分割型メチル化酵素の機能解析については現在、*in vitro* での解析および哺乳類細胞内における機能という両面からのアプローチを展開している。

Zn フィンガータンパク質の DNA 配列に対する特異性を利用した標的遺伝子マニピュレーションでは DNA 切断酵素が医療への実用化という面において一歩リードしている。今後は、他の酵素（組換え酵素、メチル化酵素など）もそれぞれの特長を生かして、医療分野でのニーズに即した実用性のある研究展開が行われることが期待される。

- 1) Bird, A. (2002) *Genes Dev.*, **16**, 6–21.
- 2) Esteller, M. (2007) *Nat. Rev. Genet.*, **8**, 286–298.
- 3) Hirata, T., Nomura, W., Imanishi, M., & Sugiura, Y. (2005) *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 2197–2201.
- 4) Segal, D.J., Beerli, R.R., Blancafort, P., Dreier, B., Effertz, K., Huber, A., Koksche, B., Lund, C.V., Magnenat, L., Valente, D., & Barbas, C.F., III (2003) *Biochemistry*, **42**, 2137–2148.
- 5) Xu, G.L. & Bestor, T.H. (1997) *Nat. Genetics*, **17**, 376–378.
- 6) Carvin, C.D., Parr, R.D., & Kladdde, M.P. (2003) *Nucleic Acids Res.*, **31**, 6493–6501.
- 7) Li, F., Papworth, M., Minczuk, M., Rohde, C., Zhang, Y., Ragozin, S., & Jeltsch, A. (2007) *Nucleic Acids Res.*, **35**, 100–112.
- 8) Smith, A.E., Hurd, P.J., Bannister, A.J., Kouzarides, T., & Ford, K.G. (2008) *J. Biol. Chem.*, **283**, 9878–9885.
- 9) Johnsson, N. & Varshavsky, A. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **91**, 10340–10344.
- 10) Magliery, T.J., Wilson, C.G., Pan, W., Mishler, D., Ghosh, I., Hamilton, A.D., & Regan, L. (2005) *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 146–157.
- 11) Galameau, A., Primeau, M., Trudeau, L.E., & Michnick, S.W. (2002) *Nat. Biotechnol.*, **20**, 619–622.
- 12) Choe, W., Chandrasegaran, S., & Ostermeier, M. (2005) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **334**, 1233–1240.
- 13) Nomura, W. & Barbas, C.F., III (2007) *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 8676–8677.
- 14) Ghosh, I., Stains, C.I., Ooi, A.T., & Segal, D.J. (2006) *Mol. Biosyst.*, **2**, 551–560.
- 15) Lukinavicius, G., Lapine, V., Stasevskij, Z., Dalhoff, C., Weinhold, E., & Klimasauskas, S. (2007) *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 2758–2759.

野村 渉<sup>1</sup>, 増田 朱美<sup>1,2</sup>, 玉村 啓和<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>東京医科歯科大学学生体材料工学研究所,

<sup>2</sup>東京医科歯科大学大学院疾患生命科学研究所)

Development of site-specific DNA methylase for epigenetic regulation of gene expression

Wataru Nomura<sup>1</sup>, Akemi Masuda<sup>1,2</sup> and Hirokazu Tamamura<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University, <sup>2</sup>Graduate School of Biomedical Science, Tokyo Medical and Dental University, 2-3-10 Kandasurugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0062, Japan)

## 植物における小分子 RNA の動態制御

### 1. 植物における小分子 RNA の発見

線虫において *lin-4*, *let-7* といった小分子 RNA が発見されると、これがきっかけとなりショウジョウバエからヒト、さらにはシロイヌナズナ、イネなどの植物にも 21 塩基長ほどの小分子 RNA が多く発見されるようになった。

そのなかで microRNA (miRNA) は 19–24 塩基長の非翻訳 RNA として動物、植物で広く知られるようになった。miRNA は相補的な配列をもった標的 mRNA と結合し、その mRNA の分解あるいは翻訳抑制を導き<sup>1)</sup>、遺伝子の発現の on/off を微調整する。miRNA/標的 mRNA 制御系は多くの遺伝子に関係することが明らかとなるにつれ、今では真核生物の遺伝子発現において広く一般的に用いられているもので、制御の緻密さを与えているものとして考えられるようになった<sup>2)</sup>。遺伝子の数が問題なのではなく、いかにしてそれらを使うか、抑えるかが、生物が進化するうえで重要だったのであろう。

植物の形態形成について、最近分子レベルでの研究が進展し理解が進んでいる。そしてオーキシンなどの植物ホルモンの作用、組織間の信号伝達が関与する形態形成や環境応答における遺伝子発現制御にも miRNA が関与していることが明らかとなっている<sup>3)</sup>。たとえば植物の茎の先端には茎頂分裂組織があって、そこには分裂を続ける主な細胞が存在する。そこから、分裂を続ける細胞群と、未分化状態からはずれて組織の分化へと向かう細胞群とが生まれていく。上下、向背性・向腹性（葉の表裏など）などの軸方向に沿って運命の異なる複数の組織、細胞群が生み出さ

れ、形態形成がなされる。このとき、異なる組織の細胞群同士が明確な境界を形成するうえで、miRNAが登場する。こうしたmiRNAは、対極的なはたらきをもった転写因子mRNAが境界を越えて発現した際にそのmRNAからの翻訳を抑制する（たとえば裏側の組織で、表の組織の特徴付けを誘導するようなmRNAが発現することを抑制するmiRNAが存在する）。こうしたことで異なる組織同士の境界が明確となるのである<sup>3)</sup>。

## 2. miRNAの誕生の場

植物でもmiRNAの生成過程、機能に関与する因子について分子レベルで明らかとなってくると、関与する因子は意外にも動物にもホモログ、あるいはオルソログが見いだせるようなものが多かった。動物と植物が分かれてから15億年といわれる。分岐以前にこうした分子機構の原型があったことが示唆される。動物と植物とが分かれた後にそれぞれの進化適応のためにこうした因子や分子種を適材適所に配属し、遺伝子発現を巧妙に利用してきたのであろう。

植物でのmiRNAの生成過程をみてみよう。miRNAはまず前駆体RNAの配列として染色体上にコードされている(MIR遺伝子と呼ぶ)。それぞれのMIR遺伝子配列は自身のプロモーターから数百から千塩基長ほどの前駆体pri-miRNAを転写する。この前駆体を成熟させる段階に関与するのがRNase IIIタイプ酵素で動物のDicerホモログであるDCL1(Dicer-like 1)と呼ばれる酵素と、二本鎖RNA結合タンパク質HYL1(hyponastic leaves 1)である。形態異常として単離された突然変異体に関する先行研究があり、その原因遺伝子がRNAサイレンシングに関与する(と他の生物で示唆されていた)産物をコードすること、

それぞれの突然変異体において多くのmiRNAの生成が減少することなどから、DCL1やHYL1のmiRNAの生成への関与が明らかとなった。pri-miRNA→pre-miRNA→miRNA/miRNA\*と段階的に切断を受けること(図1)、DCL1とHYL1の相互作用によって、miRNA前駆体の切断の正確さ、効率が上がること<sup>4,5)</sup>なども示された。ちなみにmiRNA\*とはこの切断過程でできた二本鎖RNA中、miRNAと相補的な小分子RNAをさす。

細胞内のどこでそのプロセッシングが起こっているかを知る目的で、蛍光タンパク質を融合したDCL1, HYL1遺伝子を構築した後、タバコで発現させ、その挙動を観察した。すると、二つのタンパク質は核小体に隣接したある構造体に共局在すること、そして、その構造体内で二つのタンパク質同士が相互作用することが示された<sup>5,6)</sup>。DCL1のみでも前駆体RNAを切断できるが、その切断部位の正確さを保障するのがHYL1と考えられる<sup>5)</sup>。HYL1の別の機能として、細胞内での局在を決定することがあげられる<sup>6)</sup>。

DCL1とHYL1による構造体を調べたところ、スプライソソームのsnRNP構成因子として知られるSmD3やSmBと共局在した。このことは従来からSmD3, SmBをもとに記載されているCajal body<sup>6)</sup>と同じ構造体ということを示す。miRNAが標的とするmRNA自体が転写-成熟化する同じ場でmiRNAも完成していくことは非常に興味深い。標的mRNAの成熟化する場と近接して、miRNAのプロセッシングが完成することは、生成過程で最初から標的mRNAと出会う可能性もあり、非常に興味深い。

## 3. Argonauteタンパク質について

核内で誕生したmiRNA/miRNA\*は核から翻訳の場である細胞質へと出ていく。そしてAGO1(Argonaute 1)と相

### 図1 植物におけるmiRNAの合成過程

前駆体であるpri-miRNA、一段階プロセスされてできるpre-miRNAはDCL1, HYL1, SE(serrate)と呼ばれるタンパク質の作用で最終的にmiRNAを生み出す。細胞質へと輸送するのはexportin5のアナログ、HASTYと呼ばれるタンパク質である。写真はHYL1, SERRATEの分子間相互作用によって認められるCajal bodyでの局在を示す。バーは10 μm。

### 図2 植物Argonauteタンパク質の機能分担

AGO1, AGO2, AGO5はいずれも21塩基長の小RNAを結合しているが、その5'末端の塩基種類に好みがある。AGO1はU, AGO2はA, AGO5はCを末端にもつRNAを好んで結合し、RISCを形成していると考えられる。

### 図3 植物細胞内でのRNAをめぐる世界

植物のmiRNAを合成する核内の構造、miRNAをくわえているAGO1, RISCを包含すると考えられるP-body, tasiRNA合成に関与するSGS3/RDR6 bodyを示す。植物の細胞にはウイルスなど侵入が起こり、ウイルス複製構造(VRC)からうまれるウイルスゲノムRNAを相補的なsiRNAを活かしたRISCが攻撃を加えると考えられる。

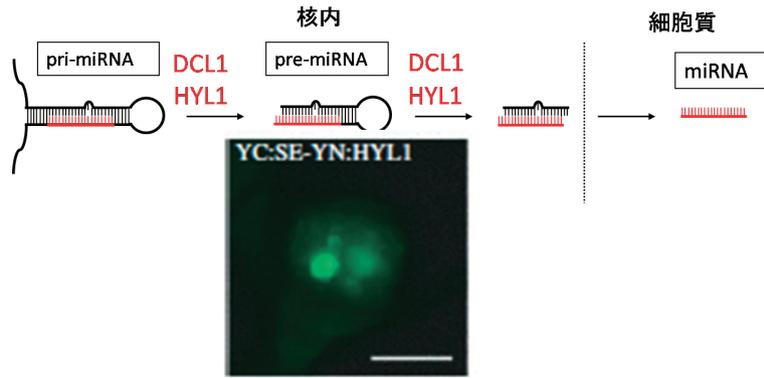


図 1

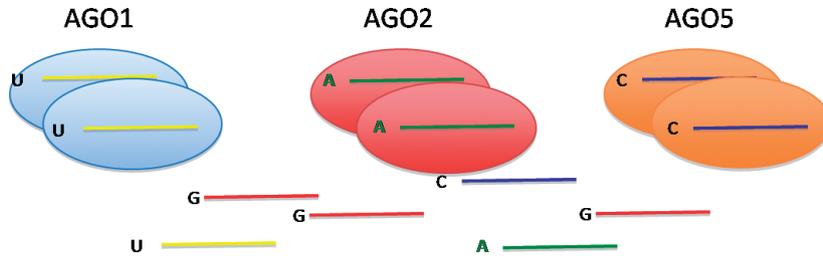


図 2

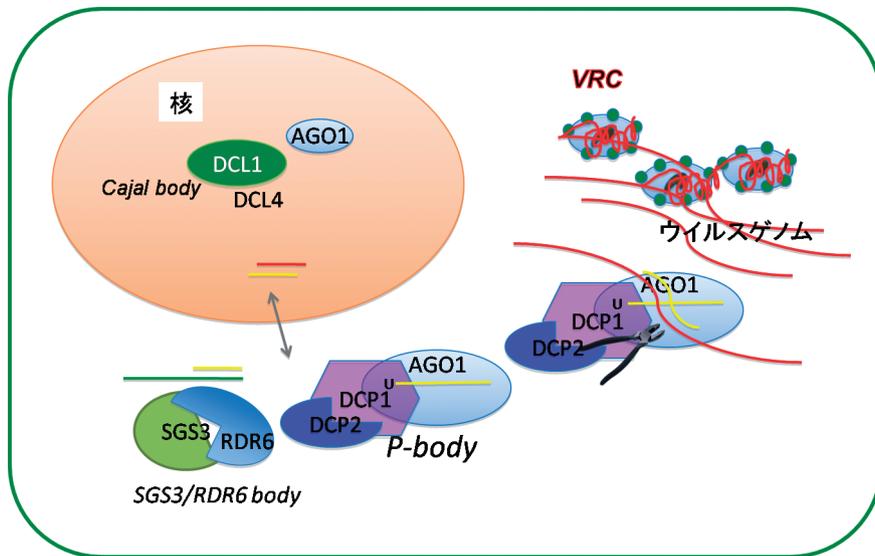


図 3

相互作用すると miRNA\*の方が切断され、miRNA/AGO1 が標的 mRNA に立ち向かう RISC (RNA-induced silencing complex) が完成すると考えられている<sup>7)</sup>。AGO タンパク質は、動物や酵母にも見いだされ、短い二本鎖 RNA をとらえたのち一方の RNA を分解する活性をもつ。生物ごと、あるいは複数ある AGO タンパク質のそれぞれの機能や、細胞内の動向を追うことは、細胞質内での遺伝子発現制御の詳細を知る上で非常に重要と考えられた。

AGO タンパク質はショウジョウバエでは2種類、ヒトでは5種類、シロイヌナズナでは10種類のホモログが存在する<sup>7)</sup>。ショウジョウバエの場合にはAGO1がmiRNAに依存したRISCを、AGO2がsiRNAに依存したRISCを形成し、役割分担が明確となっている。シロイヌナズナの10種のAGOについて、これまでの研究でAGO1がmiRNA-RISC、siRNA-RISCの両方を構成すること、AGO7は二段階プロセッシングを経て生まれる tasiRNA と呼ばれる小分子 RNA に依存した標的 RNA の分解、AGO10がmiRNA、siRNA を介した翻訳抑制への関与、AGO4、AGO6は後半でふれる核内での24b-siRNA を介したヘテロクロマチン維持への関与などが明らかとなっている<sup>7)</sup>。最近、我々はHA タグを付加したAGO2、AGO5を発現するような形質転換シロイヌナズナをそれぞれ確立し、これらの植物を破碎後にHA抗体で沈降される分画に含まれる小分子RNAを解析した<sup>8)</sup>。すると、特定の分子種への偏った傾向は見いだされなかったが、唯一各分子種の5'末端の塩基に注目すると、AGO1はU、AGO2はA、AGO5はCの塩基の小分子RNAを圧倒的に多く含むことが判明した(図2)。この好みがそれぞれのAGO分子の性質を示すことは次の実験で明らかとなった。AGO2に結合していたsRNAの末端をCにかえるとAGO5と親和性をもつようになり、AGO5と結合していたsRNAの末端をAにかえるとAGO2と結合するようになったのである<sup>8)</sup>。こうしてAGO分子種の間での、あらたな分業のパターンが発見された。複数のAGO分子がどのようにして、特定のグループの小分子RNAを認識するのかは、これから検討されなければならない。

こうしたRISCあるいは個々のAGOタンパク質の細胞内での局在の場を知ることは、生化学的な解析ではわからない、より詳細な機能を知る上で重要と考えられる。細胞質内のmRNAの分解の場、貯蔵の場、調節機能の場として動物、酵母で知られているprocessing body (P-body) という構造がある。DCP1 (decapping enzyme 1)、DCP2という脱キャップ酵素のサブユニットが構築する構造体で、既

存のオルガネラとは別の実体であるとされ、その中では種々のmRNAからの翻訳がおさえられていることが報告されている<sup>9)</sup>。そのなかではmRNAが休眠といわれるような翻訳抑制を受けたり、特異的に分解されたりしてmRNAからの発現が抑制されるといわれている。我々はシロイヌナズナのゲノム中にもDCP1、DCP2遺伝子が存在し、その翻訳産物がやはり同じ活性をもつことなどを示した<sup>10)</sup>。DCP1は細胞質内でP-bodyと思われる構造体の存在を示した(実際にP-bodyを規定する一義的な因子)。単独で発現させた際には細胞質内に分散してしまう性質をもつDCP2だが、DCP1と共発現するとP-bodyと共局在した<sup>10)</sup>。

我々はDCP1とAGO1との関係を知る目的で細胞内局在を確認した。すると、AGO1は単独では細胞質内でP-bodyと思われる構造体に局在すること、そして若干核にも局在が確認された。それがDCP1と共発現するとP-body構造体にもみ確認された。これはDCP1がAGO1をP-bodyへと導く可能性を示している(図3)。AGO1が核内にも存在する可能性が示されたことは、AGO1がRISCを形成する前に核内でまずmiRNA/miRNA\*と結合し、RISCの状態になって細胞質へ、さらにP-bodyへと移行する可能性も示されたが、まだ推測の域を出ない。

#### 4. 複雑な tasi RNA の生成

植物はさらに複雑な小分子RNA種を合成している。miR390というmiRNAがTAS-RNAと呼ばれる標的mRNAをねらい打ちする。RISCの作用で、TAS-RNAは切断をうける。その切断された産物が、RNA依存RNAポリメラーゼ6 (RNA-dependent RNA polymerase; RDR6) と呼ばれる植物特有の酵素とSGS3というタンパク質によって、完全な二本鎖RNAとなる。それが核へと移行しDCL4 (DCL1のホモログ)の作用でプロセッシングをうけて、siRNAと呼ばれる次の小分子RNAが誕生する。これがtasi RNA (trans-acting siRNA) と呼ばれるもので<sup>11)</sup>、その標的としてオーキシン応答性転写因子をコードするmRNAなどが含まれる。そのためこのtasi RNAの合成系に関係する遺伝子の変異体は、葉の形態が変化し、細くなるなど特有の形態をみせる。このtasi RNAの合成系は、AGO1/RISC/P-bodyとどのような関係があるだろうか。興味深いことにSGS3-RDR6は相互作用し、その局在はP-bodyと近接しているが、完全には重ならないことが判明した(図3)<sup>12)</sup>。tasi RNAの生成、プロセッシングに関わる中間体分子について複雑な受け渡しがなされている。

## 5. 栄養状態, 病原体ストレス応答に関わる小分子 RNA

植物は自から動くことはなく, 傷害や転覆などを受けてもなされるがまま, 気温や乾燥などの非生物学的なストレスに対して非常に受け身のイメージがある。しかし, 動物と異なった戦略をもち, 環境の変化, 生物学的なストレスに対して立ち向かっている。こうした局面で働くと考えられる miRNA としては生育する土壌の硫黄, 銅イオン, リン酸の栄養状態で反応する miR395, miR398, miR399 などが明らかとなっている<sup>3)</sup>。

ウイルスが感染するとその RNA 複製反応は, 溶液中での酵素反応のように進行するのではなく, ある種の膜に囲まれて進行すると考えられる (植物では RNA ウィルスが多い)。植物体上で GFP と融合した移行タンパク質と呼ばれるタンパク質を発現するタバコモザイクウイルス (TMV) をタバコの葉に感染させ, 複製と細胞間の移行に注目して時間を追って観察した。すると, 感染 14 時間ほど後, 感染中心と思われる細胞でウイルス産物による複数の構造体がある速度で細胞内を移動している様子が輝点として見えてくる。20 時間後にはいくつかの構造体が細胞膜に張り付いたようになったあと, 隣の細胞へと細胞間移行をする場面がとらえられた。こうした構造体は, 移行した先の細胞で, 最初の細胞と同じように細胞内を移動した。そして今度は 4 時間ほどのちに次の細胞へと移行した<sup>13)</sup>。この観察で見える構造体 VRC (virus replication complex) のなかにはウイルスの子孫ゲノム, 複製複合体が含まれると予想している。ウイルスは宿主の膜構造を自分のために改変利用し, いわばウイルスの生産工場を新規に増設しながら, 周囲の細胞へと移設させ, そこでまた勢力範囲を広げていくのである (図 3)。

このような効率的な増殖戦略をはかるウイルスに, いかにして植物は立ち向かっているか。干渉作用によって次のウイルス感染阻止ができる事実は, 逆に植物がこの実体を攻撃していることを予想させる。RNA サイレncing の機構によって, TMV 感染の際に, そのゲノム配列と相補的な情報をもった 21 塩基長の siRNA を合成することが示されている<sup>14)</sup>。類似のウイルスが以後感染した際には, AGO1 など RISC 因子が関与し, 特定のウイルスに対する記憶分子のようにこの siRNA を保持し, 入ってくるウイルスゲノムを標的とすることが予想される (図 3)。ウイルスに対して抵抗性を示す場面では活躍していると考えられる siRNA-RISC と呼ぶべき構造の実体はまだ不明な点が多い。ウイルスの増殖がここで紹介した VRC の状態で起

り, その増殖をこの RISC が抑えているとすると, P-body/siRNA-RISC と VRC という構造体同士の勝負が起こっていることが予想される。

## 6. ゲノム内部の寄生体, トランスポゾンを抑える siRNA

植物では小分子 RNA は核内でも機能するものが知られている。その役割で面白い発見がある。植物のゲノムのなかにもトランスポゾンが多く存在する。トランスポゾンが自由にゲノム上を移動すると, 機能している遺伝子の発現を喪失させるような影響が想定される。そのトランスポゾンを抑えるべく siRNA が植物細胞内に多く発現している。外敵のウイルスのみならず, 内在的なトランスポゾンという敵をゲノム維持のために攻撃するシステムとして機能しているのである。被子植物では, 花粉がめしべの柱頭に到達すると花粉管が伸長し, 胚珠を求めていく (図 4)。このときに, 次世代へと遺伝子を伝える二つの精細胞 (精核) と大きな細胞の生殖核は, 伸長する先について行き, 受精にそなえる。この場において, 生殖核では核内で多くのトランスポゾンを標的とした siRNA が産生されること, そ

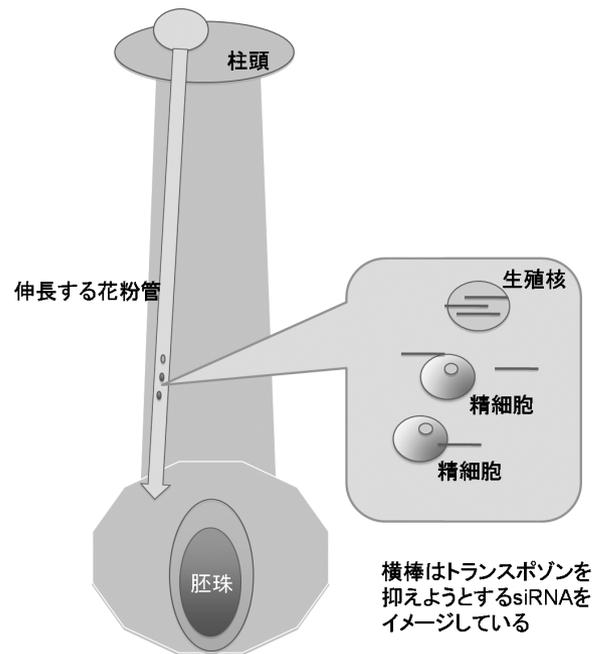


図 4 植物の受精時に起こる siRNA に関する新しい知見  
花粉管内には重複受精にかかわる二つの精細胞 (中に精核がある) と, 花粉細胞の生殖核が存在し, 受精しようと胚珠へと向かう。その過程で, 生殖核からは核内トランスポゾンに相補的な配列をもつ siRNA が合成されていることが見いだされた。これらは精細胞へと移行し, それらの核内でのトランスポゾンの転位を抑制するものと考えられる。

してこれが二つの精細胞へと移行していることが示唆された (図4)。生殖核でいわば見せしめのようにその中のトランスポゾン配列に由来する siRNA を合成し、その siRNA を次世代につながる精核に移動させ、そこで RNA サイレンシングの機構でトランスポゾンが飛ばないように作用していると考えられるのである<sup>15)</sup>。

## 最 後 に

結果として広く RNA サイレンシングの系が活性化されるなどして、植物が常時、ストレスに対する臨戦態勢をしつよくになっている気がする。今後、複数の環境変化などが加わった際の、植物の応答の研究などから未知の姿がさらに出てくることを期待している。

本研究は、渡邊研究室に所属した多くの卒業生、大学院生の実験結果をもとに流れを紹介した。彼らに感謝したい。

- 1) Brodersen, P., Sakvarelidze-Achard, L., Bruun-Rasmussen, M., Dunoyer, P., Yamamoto, Y. Y., Sieburth, L., & Voinnet, O. (2008) *Science*, **320**, 1185–1190.
- 2) Grimson, A., Srivastava, M., Fahey, B., Woodcroft, B.J., Chiang, H.R., King, N., Degnan, B.M., Rokhsar, D.S., & Bartel, D.P. (2008) *Nature*, **455**, 1193–1198.
- 3) Voinnet, O. (2009) *Cell*, **136**, 669–687.
- 4) Kurihara, Y. & Watanabe, Y. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 12753–12758.
- 5) Kurihara, Y., Yuasa, T., & Watanabe, Y. (2006) *RNA*, **12**, 206–212.
- 6) Fujioka, Y., Utsumi, M., Ohba, Y., & Watanabe, Y. (2007) *Plant Cell Physiol.*, **48**, 1243–1253.
- 7) Vaucheret, H. (2008) *Trend Plant Sci.*, **13**, 350–358.
- 8) Takeda, A., Iwasaki, S., Watanabe, T., Utsumi, M., & Watanabe, Y. (2008) *Plant Cell Physiol.*, **49**, 493–500.
- 9) Parker, R. & Sheth, U. (2007) *Mol. Cell*, **25**, 635–646.
- 10) Iwasaki, S., Takeda, A., Motose, H., & Watanabe, Y. (2007) *FEBS Lett.*, **581**, 2455–2459.
- 11) Allen, E., Xie, Z., Gustafson, A.M., & Carrington, J.C. (2005) *Cell*, **121**, 207–221.
- 12) Kumakura, N., Takeda, A., Fujioka, Y., Motose, H., Takano, R., & Watanabe, Y. (2009) *FEBS Lett.*, **583**, 1261–1266.
- 13) Kawakami, S., Watanabe, Y., & Beachy, R.N. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **101**, 6291–6296.
- 14) Tagami, Y., Inaba, N., Kutsuna, N., Kurihara, Y., & Watanabe, Y. (2007) *DNA Research*, **14**, 227–233.
- 15) Slotkin, R.K., Vaughn, M., Borges, F., Tanurdzic, M., Becker, J., Feijo, J.A., & Martienssen, R.A. (2009) *Cell*, **136**, 461–472.

渡邊 雄一郎

(東京大学大学院総合文化研究科)

Spatiotemporal regulation of small RNA function in plants  
Yuichiro Watanabe (Department of Life Sciences, University of Tokyo, Komaba 3-8-1, Meguro, Tokyo 153-8902, Japan)

## 選択的 pre-mRNA スプライシング制御機構解明の新たなアプローチ

### はじめに

多細胞生物は、その複雑な形態や巧妙な機能を実現するために、組織・細胞の種類や発生段階に応じて多様なタンパク質を産生している。しかし、ゲノムプロジェクトにより、タンパク質をコードする遺伝子の数は、たとえばヒトで約2万数千個程度と、当初予想された数よりはるかに少なく、タンパク質の多様性実現のためには、一つの転写産物からでも多様な mRNA を産生できる mRNA 前駆体 (pre-mRNA) の選択的スプライシングが主要な役割を担っていると考えられるようになった。実際に、近年の mRNA の網羅的解析により、後述のように多くのタンパク質遺伝子にスプライスバリエーションが存在し細胞の種類や発生段階に応じて特異的に発現していることが示され、選択的スプライシングは多細胞生物にとって重要な遺伝子発現制御機構であることが明らかとなった。

多くの遺伝子の pre-mRNA が生体においてそれぞれ細胞特異的なパターンで選択的スプライシングを受けるという事実、それぞれの細胞に特異的に存在する制御因子群が pre-mRNA 上の何らかの配列情報 (シスエレメント) を手がかりにスプライシングパターンを決定していることを示唆する。しかし、生体の各細胞におけるスプライシング制御機構の実体は解明されておらず、「細胞暗号 (cellular codes)」と呼ばれる。この「細胞暗号」の解読、すなわち、組織・細胞特異的なスプライシング制御因子群やシスエレメントの同定と、それらの作用によって pre-mRNA の運命が特異的に決定する分子機構と規則性の理解が、ゲノム情報が明らかにされた今日における遺伝子発現制御機構解明の重要な課題である。

本稿では、今世紀に入って急速に発展したグローバルな解析方法、すなわち、マイクロアレイや比較ゲノムによる