

**【目的】** 遺伝子発現は、転写と翻訳の両方の段階で制御を受ける。多様な細胞種から構成される神経系において、転写産物の量は単一細胞レベルで明らかにされている一方、翻訳レベルでの制御は未解明の点が多い。そこで本研究では ショウジョウバエの神経系をモデルに、神経細胞とグリア細胞という大きく異なる二つの細胞種について、どういった翻訳レベルの違いが細胞種間で生じているのか、また、どのようなメカニズムでその違いが生じているのか、明らかにすることを目的とした。

**【方法と結果】** 神経細胞とグリア細胞の間でタンパク質翻訳を比較するため、細胞種特異的なリボソームプロファイリングを行った。この方法では、特定細胞由来のリボソームを遺伝学的にタグし、リボソームと mRNA の複合体を RNase 処理することで、リボソームに保護された 30 塩基程度の RNA 断片（フットプリント）の配列を次世代シーケンサーによって解読する。同時にトランスクリプトーム解析も行い、mRNA あたりのリボソームの数（翻訳効率）を算出した。翻訳効率は遺伝子によって最大で 100 倍程度異なり、神経細胞とグリア細胞の間で比較すると、同じ遺伝子でも mRNA あたりのリボソームの結合数は細胞種によって数十倍程度異なるものがあることが判明した。特にイオンチャネルや G タンパク質共役受容体、神経ペプチドなど神経機能に関わる遺伝子において、神経細胞ではグリア細胞に比べて翻訳効率が 10 倍程度高かった。これらの遺伝子の配列を調べると、上流非翻訳領域(5' UTR)に開始コドンと終止コドンから構成される短い上流 ORF (Upstream-ORF: uORF) が多数存在していた。興味深いことに、グリア細胞ではこれらの uORF にリボソームが多数集積していた。この配列の翻訳制御における役割を解明するため著者らは、uORF を含む 5' UTR 配列を蛍光タンパク質につないだトランスジェニックレポーターを作製し、神経細胞とグリア細胞で発現させた。その結果、uORF 配列によってグリア細胞特異的な翻訳抑制が生じることを示した。以上本研究により、上流非翻訳領域、特に uORF 配列によって翻訳レベルで細胞種特異的なタンパク質発現が生じることを発見した。

概念図：神経機能に重要な遺伝子は、神経細胞では活発に翻訳される一方、グリア細胞では上流非翻訳領域でリボソームが停滞し、翻訳が抑制される

