

2024年5月8日(水)

Non-coding deletions identify Maenli lncRNA as a limb-specific En1 regulator
[ncRNA欠失によりMaenli lncRNAが四肢特異的En1制御因子であることを同定した](#)

Allou L, Balzano S, Magg A, Quinodoz M, Royer-Bertrand B, Schöpflin R, Chan WL, Speck-Martins CE, Carvalho DR, Farage L, Lourenço CM, Albuquerque R, Rajagopal S, Nampoothiri S, Campos-Xavier B, Chiesa C, Niel-Bütschi F, Wittler L, Timmermann B, Spielmann M, Robson MI, Ringel A, Heinrich V, Cova G, Andrey G, Prada-Medina CA, Pescini-Gobert R, Unger S, Bonafé L, Grote P, Rivolta C, Mundlos S, Superti-Furga A.

Nature. 2021, 592(7852):93-98

長鎖ノンコーディングRNA(lncRNA)は、遺伝子制御ネットワークの重要な構成要素となる場合があるが、ヒトのメンデル遺伝病におけるlncRNAの関与はほとんど分かっていない。本論文ではヒト第2染色体上のlncRNA領域の欠損により、重度の先天性肢形成異常が引き起こされることが示された。この患者の症状は腓骨短縮、合指症、異所性爪(背側重複肢症)を特徴とする。この患者では肢の背腹軸パターンを決定する遺伝子engrailed-1遺伝子(EN1)の300キロ塩基上流に27~63キロ塩基の欠失がホモ接合で存在していることが分かった。ヒトで認められたこのような欠失をマウスで遺伝子工学的に再現したところ、肢特異的にEn1発現が失われ、ヒト疾患表現型を再現した背側重複肢症、骨性合指症などの表現型が引き起こされた。このlncRNA領域はEn1遺伝子のTAD(トポロジカルドメイン)に存在し、この領域に存在したノンコーディング転写産物をMaenliと命名した。機能解析を行ったところ、Maenliの転写活性が肢特異的なEn1の活性化制御に必要であり、発生中の肢芽で背腹極性を制御する遺伝子調節ネットワークが調節されることが明らかになった。Maenli欠損はEn1欠損が引き起こす表現型のうち肢に生じる背腹表現型を引き起こした。この論文ではlncRNA領域に影響を及ぼす変異がヒトのメンデル遺伝病を引き起こす可能性を示した。

論文紹介者: 東京歯科大学 生化学講座・准教授・小野寺晶子