

ことば

アラジール症候群 (Alagille syndrome): 常染色体優性の遺伝性肝内胆汁うっ滞症で、肝臓のみならず、顔貌、心血管、眼球、椎体、腎臓など多臓器障害を特徴とする。罹患率は、7~10万人に1人と稀である。日本では、平成27年7月1日施行の難病法で難病に指定された。原因遺伝子として、JAG1およびNOTCH2が同定されている。これらは、Notchシグナル伝達系のリガンドと受容体であり、このシグナル系の異常と本病態との関連に関する研究が進められている。これまでに、発生期の肝内胆管の形成には、門脈域の間葉系組織に発現しているJAG1による、胆管上皮細胞に発現しているNOTCH2の活性化が重要であることがマウスを用いた解析によって示されている。

(竹内英之 ジョージア大学複合糖質研究センター)

フリンジ効果 (Fringe effect): Notchシグナル伝達系の制御因子フリンジは、リガンド分子Deltaからのシグナルを増強し、別のリガンド分子Serrateからのシグナルを抑制する。これをフリンジ効果と呼ぶ。Notch受容体は、細胞外に上皮増殖因子(EGF)様ドメインの繰り返し構造を有し、この部分でリガンドと相互作用する。ゴルジ体において、フリンジは、Notch受容体のEGF様ドメイン上のO結合型フコース(Fuc)残基に、N-アセチルグルコサミン(GlcNAc)を付加する。GlcNAc-Fuc二糖で修飾されたNotch受容体の、リガンドDeltaへの結合性は高くなるが、リガンドSerrateへの結合性は減弱することから、フリンジ効果はNotch受容体とリガンドとの親和性の強弱に起因することが示されているが、GlcNAc-Fuc二糖自体の機能など、その分子機構の詳細は明らかにされていない。

(竹内英之 ジョージア大学複合糖質研究センター)

トキシン-アンチトキシン (TA) システム (toxin-antitoxin system): 近接した遺伝子座から共発現するトキシン(タンパク質)・アンチトキシン(タンパク質あるいはRNA)によって構成されるユニットで、真正細菌および古細菌にみられる。通常の場合、アンチトキシンがトキシンの発現あるいは機能を抑制しているが、細胞環境の変化等の結果アンチトキシンが減少するとトキシンが活性化する。活性化したトキシンは増殖を阻害し場合によっては細胞死を引き起こす。トキシンによってその標的は異なり、翻訳・複製・ATP合成・細胞壁合成を阻害するもの等が知られている。TAシステムの生理機能は一般に自明ではないが、プラスミドの安定保持・外来DNAに対する防御・ストレス条件下の生存・バイオフィーム形成等への寄与が見いだされている。

(後藤史門 弘前大・農学生命科学)

ジスルフィド結合の異性化 (disulfide bond isomerization): 誤った組み合わせのジスルフィド結合を本来のシステイン間の結合に修正する際の異性化反応。細菌のペリプラズムでは主にジスルフィド結合異性化酵素DsbCがこの異性化反応を触媒する。DsbCは異性化酵素の活性以外にジスルフィド結合を切断する還元酵素の活性も持っている。基質のジスルフィド結合が異性化ではなく還元された場合、続いてジスルフィド結合導入酵素DsbAが本来のシステイン間に結合を再導入することで異性化が完了する。真核生物の小胞体ではジスルフィド結合導入酵素・還元酵素でもあるPDI (protein disulfide isomerase) がジスルフィド結合の異性化を触媒する。

(後藤史門 弘前大・農学生命科学)

ポリホルモン陽性細胞 (polyhormonal cells): 膵臓上皮発生時に一過的に発現する未熟な細胞のこと。膵臓では2回にわたって内分泌細胞の形成が起きる。まず、膵芽形成直後にインスリン、グルカゴン、ソマトスタチン陽性のポリホルモン陽性細胞が出現する。この細胞は正常なインスリン分泌能を示すβ細胞には分化しない。次に、インスリンやグルカゴンなどの単陽性細胞として、膵島を構成する内分泌細胞に分化していく細胞が出現する。この時期は二次移行期と呼ばれる。多能性幹細胞から得られたインスリン陽性細胞がポリホルモン陽性細胞であると報告されており、正常なβ細胞にならない恐れがあった。最近、このポリホルモン陽性細胞は、Pdx1陽性Nkx6.1陰性細胞に由来するNgn3陽性内分泌前駆細胞を経由して分化するが、インスリン単独陽性細胞は、Pdx1陽性Nkx6.1陽性細胞に由来するNgn3陽性細胞を経由して得られることがわかってきた。このため後者を選択することで正常なβ細胞に分化する細胞が得られる。(大垣総一郎 東工大院・生命理工)

生物発光共鳴エネルギー転移 (bioluminescence resonance energy transfer: BRET): ルシフェラーゼタンパク質(Luc)などの発光物質が光を放出するために使うエネルギーを、きわめて近傍にある緑色蛍光タンパク質(GFP)などの蛍光物質に移動させる現象。すなわち、LucとGFPがきわめて近くにあるときに、Lucの基質であるルシフェリン等を投与するとBRETが起こり、GFPが光を放射する。BRETを利用すると、一方のタンパク質をLucとの融合タンパク質、もう一方のタンパク質をGFPとの融合タンパク質にすることにより、タンパク質間の相互作用をGFPの蛍光増加として検出することができる。また、ある目的のタンパク質の構造変化についても、たとえば、そのタンパク質のN末端側にLucを、C末端側にGFPを持つ融合タンパク質を作製することでBRETにより検出することができる。

(仲矢道雄 九大院・薬)