

和文ダイジェスト

ここに掲載したダイジェストは、*J.B.*誌に掲載した英文サマリーの和訳ではありません。掲載論文の要点や強調した点を著者自身が簡潔にまとめたものです。なお、和文ダイジェストの掲載を希望しない著者の論文や期限内に原稿を提出いただけなかった著者の論文は、題名・著者名・所属・Key wordsを英文で紹介しています。

JB Reviews

アルツハイマー病の疾患修飾薬開発のためのパラダイムシフト

城谷圭朗^{1,2}；浅井 将^{1,2}；岩田修永^{1,2}（¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科ゲノム創薬学研究室；²長崎大学大学院医歯薬学総合研究科認知症創薬研究ユニット）

昨今の超高齢化に伴いアルツハイマー病の患者数が急増している。脳内のアミロイドβペプチド(Aβ)を標的とした薬剤の臨床治験が行われているが、そのほとんどが認知機能を改善できず中止になっている。治験の成功には、Aβ蓄積の多様な分子機序(Aβ産生増加や分解低下など)に対応するバイオマーカーを確立して患者をサブグループ化し、各被験者サブグループの病態に基づく疾患修飾薬を開発し適用していくことが必要である。

単細胞生物の核膜維持における核膜タンパク質の役割

Yang, Hui-Ju¹；岩本政明²；平岡 泰^{1,2}；原口徳子^{1,2}（¹大阪大学大学院生命機能研究科；²情報通信研究機構未来ICT研究所）

核膜の機能不全はゲノム安定性を脅かし、細胞機能を不全にする。単細胞生物では、細胞分裂や分化の過程で核膜の再編成が起こる。例として、テトラヒメナでは、二重核膜(核膜がもう1枚の核膜に覆われた構造)やNPCが集積した構造の形成が核分化に重要な役割を果たす。分裂酵母では、LEMドメイン核膜タンパク質が正常な核膜機能に必要であることが明らかになった。本稿は、核膜維持における核膜タンパク質の役割を解説する。

Protein Structure

好熱性放線菌 *Streptomyces thermoviolaceus* OPC-520由来糖結合タンパク質 BxIE の結晶構造

友尾幸司¹；三木康裕¹；森岡秀彰¹；清家希穂¹；石田寿昌¹；池西貞雄¹；宮本勝城¹；長谷川智一²；山野昭人²；濱田賢作²；辻坊 裕¹（¹大阪薬科大学；²株式会社リガク）

キシロオリゴ糖結合タンパク質である好熱性放線菌由来 BxIE 単独、およびキシロビオースとの複合体の結晶構造

を決定した。BxIEは2つのドメイン構造を有しており、キシロビオースとの結合により2つのドメインが構造変化を起こし複合体構造を形成していた。更に、Asp-47とLys-294の側鎖間で塩橋を形成し、複合体構造の安定化に寄与していることが確認された。

Glycobiology and Carbohydrate Biochemistry

O-グリカンの修飾変化を利用した細胞傷害性T細胞腫瘍免疫からの逃避機構

須藤-米山美穂子¹；飛澤悠葵²；畠山真吾²；佐藤美紗季¹；刀稱亀代志³；多田羅洋太⁴；柿崎育子⁴；舟生富寿¹；福田穰⁵；星 宣次⁶；大山 力²；坪井 滋^{1,2}（¹公益財団法人鷹揚郷賢研究所癌免疫細胞生物学研究部；²弘前大学大学院医学研究科泌尿器科学科；³弘前大学医学部附属病院病理部；⁴弘前大学大学院医学研究科附属高度先進医学研究センター；⁵Tumor Microenvironment and Cancer Immunology Program, Sanford-Burnham-Prebys Medical Discovery Institute；⁶山形県立中央病院泌尿器科）

細胞傷害性Tリンパ球(CTL)は、がんを攻撃、排除するための免疫反応(CTL腫瘍免疫)において主要な役割を果たすエフェクター細胞である。転移したがん細胞は、様々な機構でCTL腫瘍免疫から逃避して増殖する。本研究は、ある種のがん細胞が、HLAクラスI分子のO-グリカン修飾を変化させることでCTLから逃避し、転移先で増殖していることを明らかにした。これは、がん細胞の新しい腫瘍免疫逃避機構である。

Enzymology

侵襲性歯周炎原因菌のキノールペルオキシダーゼの酵素反応速度解析

安部 佐；河原井武人；高橋幸裕；古西清司（日本歯科大学生命歯学部微生物学講座）

*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*は限局型侵襲性歯周炎の原因菌であり、呼吸鎖と連結したキノールペルオキシダーゼ(QPO)を有している。QPOの初速度分析及び生成物阻害様式の解析によって、基質の結合する順番は還元型キノン、過酸化水素であり、また反応機構はシーケンシャルメカニズムよりもむしろPing Pong Bi Biメカニズムで説明できることが示された。

Molecular Genetics

線虫における *prmt-1* と *prmt-5* の二重欠損はアルギニン残基の非対称及び対称ジメチル化を消失させる

廣田恵子^{1,2}；重川千紘³；新生 翔⁴；沙 亮¹；稲川貴之⁴；狩野明彦⁴；加香孝一郎²；大徳浩照⁵；深水昭吉⁵（¹筑波大学ヒューマンバイオロジー学位プログラム；²筑波大学生命環境系；³筑波大学フロンティア医科学専攻；⁴筑波大学生命環境科学研究科；⁵筑波大学生命領域学際研究センター）PRMTは、タンパク質のアルギニン残基を非対称ジメチル(ADMA)化や対称ジメチル(SDMA)化を触媒する酵素

ファミリーである。本研究で我々は、ADMA 化を担う PRMT-1 と SDMA 化を担う PRMT-5 を同時に欠損した変異体線虫で、産卵数の減少やストレス耐性の低下を見出した。この二重変異体は ADMA と SDMA を消失した、アルギニンメチル化研究の有用なツールとなる唯一のモデル動物である。

Receptors and Signal Transduction

細胞外 ATP による NLRP3 インフラマソームの活性化にはミトコンドリアの機能が必要である

貞富大地；中塩屋和孝；間宮彩華；本田詩乃；亀山由佳；山村康雄；谷村 進；武田弘資（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科細胞制御学分野）

NLRP3 インフラマソーム (IFS) は IL-1 β などの炎症性サイトカインの産生に必須の役割を担う細胞内タンパク質複合体で、その活性化にはミトコンドリアの機能低下が共通に関わっていると考えられてきた。しかし我々は、NLRP3-IFS 活性化におけるミトコンドリアの役割は活性化刺激ごとに異なり、少なくとも細胞外 ATP による活性化においては、ミトコンドリアが機能を維持している必要があることを見出した。

Journal of Biochemistry

Vol. 162, No. 1 (2017 年 7 月 発行)

和文ダイジェスト

JB Reviews

非中心体微小管の制御機構と細胞機能

西田 満¹；佐竹智子²；南 康博¹；鈴木 厚²（¹神戸大学大学院医学研究科細胞生理学；²横浜市立大学大学院生命医科学研究科分子細胞医科学）

非中心体微小管は、そのマイナス端がゴルジ体、細胞膜、核膜など中心体以外の細胞内構造に結合し、非対称な微小管ネットワークを形成することで、上皮細胞や神経細胞などの細胞形態や機能を制御している。また、がん細胞においては、ゴルジ体の形態や配置を制御することによって浸潤を促進することも明らかになっている。本総説では、マイナス端制御因子を中心に、非中心体微小管の制御機構と細胞機能についての知見を紹介する。

外因性要因による肝細胞系譜への運命転換

川又理樹；鈴木淳史（九州大学生体防御医学研究所器官発生再生学分野）

細胞は分化するとその運命は変えられないと考えられていたが、iPS 細胞の様に万能性の獲得だけでなく、肝細胞、心筋、神経などへ直接分化転換できることが分かってきた。細胞の運命転換法は、これまでウイルスを用いた転写

因子の強制発現系が主流であったが、より安全な臨床応用を目的として低分子化合物等を用いた代替法も開発されてきた。本総説では分化細胞を肝細胞様細胞へと運命転換する際の様々な方法について解説したい。

Biochemistry General

PRMT2 interacts with splicing factors and regulates the alternative splicing of BCL-X

Mynol I. Vhuyian¹；Magnolia L. Pak¹；Margaret A. Park²；Dylan Thomas¹；Ted M. Lakowski³；Charles E. Chalfant^{2,4,5}；Adam Frankel¹（¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, The University of British Columbia, Vancouver, BC V6T 1Z3, Canada；²Department of Biochemistry and Molecular Biology, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA 23298, USA；³College of Pharmacy, Pharmaceutical Analysis Laboratory, The University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba R3E 0T5, Canada；⁴Hunter Holmes McGuire Veterans Administration Medical Center, Richmond, VA 23224, USA；⁵The Massey Cancer Center, Richmond, VA 23298, USA）

Keywords: alternative splicing, BCL-X, PRMT2, SAM68, SH3 domain

Protein Structure

The FOXP2 forkhead domain binds to a variety of DNA sequences with different rates and affinities

Helen Webb¹；Olga Steeb¹；Ashleigh Blane¹；Lia Rotherham²；Shaun Aron³；Philip Machanick⁴；Heini Dirr¹；Sylvia Fanucchi¹（¹Protein Structure-Function Research Unit, School of Molecular and Cell Biology, University of the Witwatersrand, Johannesburg 2050, South Africa；²Emerging Health Technologies, Council for Scientific and Industrial Research, Pretoria, South Africa；³Sydney Brenner Institute for Molecular Bioscience, University of the Witwatersrand, Johannesburg 2050, South Africa；⁴Research Unit in Bioinformatics (RUBi), Department of Computer Science, Rhodes University, Grahamstown, South Africa）

Keywords: binding affinity, DNA-protein interactions, FOXP2, sequence specificity, transcription factor

Protein Interaction and Recognition

抗多剤耐性菌抗菌薬コリスチンによる分子シャペロン HSP90 のオリゴマー形成

富樫俊太郎¹；高橋京介²；田村ありさ²；豊田郁美²；畠山詩織²；小松田敦³；工藤 生²；工藤絵里奈¹；岡本知也²；羽賀愛沙美²；宮本明日香²；Ewa Grave²；菅原 卓⁴；清水宏明¹；伊藤英晃²（¹秋田大学大学院医学系研究科脳神経外科；²秋田大学大学院理工学研究科生命科学専攻；³秋田大学大学院医学系研究科血液・腎臓・膠原病内科；⁴秋田県立脳血管研究センター脊椎脊髄外科診療部）

抗多剤耐性菌抗菌薬 Colistin 特異的結合タンパク質は、分子シャペロン HSP90 であることが判明した。Colistin は、

HSP90のN-ドメインに結合してオリゴマー化を誘発し、結果として重篤な神経毒性の副作用を誘発することが示唆された。Colistin, ATP同時投与においてはHSP90のオリゴマー形成が阻害され、ヒト神経芽細胞腫SHSY5Y細胞の生存率が上昇した。多剤耐性菌感染症の治療において、至適用量のColistinとATP製剤を併用することで、副作用を軽減できる可能性が示唆された。

Enzymology

紅藻シアニディオシゾンにおける基質特異性の異なる2種の亜硫酸還元酵素の解析

関根康介^{1,2,3}; 森山 崇^{2,3}; Kim, JuYaen⁴; 長谷俊治⁴; 佐藤直樹^{2,3} (¹東京大学教養学部教養教育高度化機構; ²東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻生命環境科学系; ³科学技術振興機構CREST; ⁴大阪大学蛋白質研究所)

亜硫酸還元酵素 (SiR) と亜硝酸還元酵素 (NiR) は、構造学的に類似しているが、これらの基質特異性に関する機構については、まだあまり理解されていない。シアニディオシ

ズンは、配列類似性の高いSiRを2個持つが (SiRAおよびSiRB), SiRBはNiR活性を持つ。本研究では、SiRA, SiRBおよび変異SiRB組換えタンパク質において反応速度論的解析を行い、基質特異性に関わるアミノ酸を検討した。

Extracellular Matrices and Cell Adhesion Molecules

プラコグロビンは血管内皮細胞の細胞間結合を安定化し、VEGF刺激によるVEカドヘリンのリン酸化状態を制御する
村松史隆; 木戸屋浩康; 内藤尚道; 林弓美子; 射場智大; 高倉伸幸 (大阪大学微生物病研究所情報伝達分野)

プラコグロビン (γ カテニン) は血管内皮細胞特異的な接着分子VEカドヘリンと相互作用するが、その詳細な機能は不明であった。我々は定常状態の内皮細胞において、プラコグロビンがVEカドヘリンの細胞膜表面への局在化に関与することを見出した。また、VE-PTPの転写を抑制することで、VEGFシグナルを増強させていた。これらの結果から、プラコグロビンは内皮細胞の活性状態に応じて、接着結合の調節に関与する可能性が示唆された。