

ことば

オーファンGPCR (orphan GPCR): 内因性リガンドが不明のGタンパク質共役型受容体 (G-protein-coupled receptor: GPCR) をオーファン (孤児, みなしご) GPCRと呼ぶ。リガンド(親)が不明なため、オーファンと言われる。1990年代~2000年代にかけて、オーファンGPCRをターゲットとするアッセイ系によってリガンド探索が行われ、オレキシンやグレリンなどのペプチドホルモンが発見された。また、いくつかは既知の生体内物質の受容体であると同定された。しかしヒトにおいては現在でも150種類くらいのオーファンGPCRが残っており、多くは未知の神経伝達物質やペプチドホルモンの受容体であると推測されている。これらはリガンドの同定や機能解析によって新規の治療薬ターゲットとなる可能性を秘めている。

(児島将康 久留米大学)

ストマチン (Stomatin): 遺伝性有口赤血球症 (hereditary stomatocytosis) の原因遺伝子の一つとして考えられたことから命名された。細胞膜裏打ちタンパク質で、SPFH (Stomatin, Prohibitin, Flotillin, HflK/C) スーパーファミリーに属する。パルミトイル化の脂質修飾を受ける二つのシステイン残基を有しており、細胞膜領域リビッドラフトに主として局在する。イオンチャネルやトランスポーターなどの細胞膜分子と相互作用してその活性制御を行う。Aktリン酸化酵素 phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK1) に結合して、PDK1の不安定化を誘導することでAktシグナルを抑制することも知られている。

(扇田久和, 佐藤 朗 滋賀医科大学)

TET (ten-eleven translocation): 5-メチルシトシン (5mC) に対するジオキシゲナーゼで、5mCを水酸化して5-ヒドロキシメチルシトシン (5hmC) を産生し、5hmCをさらに酸化して5-ホルミルシトシン (5fC), 5-カルボキシシトシン (5caC) へと変換する。TETによって産生される修飾シトシンは、メチル化維持因子に認識されないことによるDNA複製依存的な受動的DNA脱メチル化経路と、5fCと5caCが塩基除去修復機構によって非修飾シトシンへと置き換えられる能動的DNA脱メチル化経路で重要となる。TETの酵素活性には、補因子として α -ケトグルタル酸 (α KG) と二価鉄 [Fe(II)] が必要である。哺乳類は, *Tet1*, *Tet2*, *Tet3* の三つのパラログ遺伝子を持つ。*TET1* が骨髄系腫瘍において高頻度で転移が確認される10番染色体に位置し、11番染色体上の*MLL*と融合遺伝子を作ることが名前の由来となった。

(関田洋一 北里大学)

スプリットルシフェラーゼアッセイ (split-luciferase assay): ホタル等の発光生物が有する発光酵素ルシフェラーゼは、発光基質ルシフェリンの酸化を触媒する(ルシフェリン-ルシフェラーゼ反応)酵素である。ルシフェラーゼを立体構造の維持に合理的な位置で二分割した二断片のタンパク質をスプリットルシフェラーゼと呼ぶ。スプリットルシフェラーゼはその酵素活性を失活しているが、スプリットルシフェラーゼの二断片が接近すると、タンパク質のリフォールディングにより再構成が生じて酵素活性を回復する。スプリットルシフェラーゼアッセイは、スプリットルシフェラーゼの二断片を標的タンパク質とそれぞれ融合して細胞内で発現させ、タンパク質間の相互作用の解析やタンパク質の切断、およびタンパク質移行等を発光強度の測定により評価する方法である。

(野田なつみ, 小澤岳昌 東京大学)

ケルビズム (cherubism): ケルビズム (チェルビズム, OMIM #118400) は、染色体4p16上の3BP2 (SH3BP2) 遺伝子の点突然変異により引き起こされる常染色体優性の希少疾患である。生後1~4歳に発症し、骨病変による両側性の頬の腫脹と眼窩底の侵襲による眼球の上方変位がルネサンス絵画の天使 (cherubic angel) に似ていることからこの病名となった。3BP2はタンキラーゼによるADP-リボシル化, RNF146によるユビキチン化により制御されているが、ケルビズム変異はタンキラーゼ耐性となって3BP2の蓄積をもたらす。Src, Syk, Vavを介する細胞内シグナルの過剰な活性化により、破骨細胞の分化亢進と炎症性の骨破壊をもたらす。外科的処置や歯列矯正治療が行われるが、思春期以降は安定し治療せずに退縮することもある。

(定 清直 福井大学)

タンキラーゼ (tankyrases): NAD⁺を基質としてタンパク質にADP-リボースを連鎖付加する、ポリ (ADP-リボシル) 化 (PAR化) 酵素ファミリーの一員 (PARP-5a/b)。分子内のアンキリン領域を介してテロメアタンパク質TRF1と結合し、これをPAR化する因子として同定された。本酵素によりPAR化されたタンパク質の多くは、E3ユビキチンリガーゼRNF146によってユビキチン化され、プロテアソームによる分解を受ける。これによりWntシグナル, Hippoシグナル, テロメア長制御, 細胞分裂, DNA損傷修復, 糖代謝など, さまざまな細胞内イベントが調節される。特にWntシグナルはがんの増殖や免疫逃避に寄与することから、タンキラーゼ選択的PARP阻害剤のがん治療への応用が試みられている。

(清宮啓之 公益財団法人がん研究会)