

## ことば

**分子クラウディング (molecular crowding)**: 細胞内部のようにタンパク質などの高分子濃度が著しく高い状況のこと。溶質の周囲にそれと相互作用しない分子が高濃度で存在するとき、タンパク質の構造、化学反応速度、平衡定数、解離定数等が希薄溶液中でのそれらとは異なることがあり、これを分子クラウディング効果と呼ぶ。分子クラウディング効果の原因は、主に排除体積効果 (excluded volume effect) であるが、溶質どうしの相互作用および水和水の影響も少なからずあると考えられている。細胞内部の高分子濃度は300~400mg/mLと見積もられていて、大きな分子クラウディング効果がある。これが、試験管内での希薄溶液系で得られるデータとの間に生じる差違の原因の一つであると考えられている。

(吉村成弘 京大院・生命科学)

**セミインタクト細胞**: 細胞膜を選択的かつ部分的に可溶化することで細胞内外を透過可能にしつつ、細胞内のさまざまな構造や機能をインタクトに保持した細胞のこと。ジギトニン<sup>1</sup>はコレステロールに親和性の高い界面活性剤であり、培養細胞をジギトニンで処理するとコレステロール含量の高い細胞膜には小孔が開くが、コレステロール含量が低い核膜などの内膜系はほとんど障害を受けない。このため細胞内のさまざまなオルガネラや細胞骨格を保持したまま、細胞質を細胞外に流出させることができる。コレステロールに結合する細菌毒素であるストレプトリジンOも同様の効果がある。セミインタクト細胞では外部から別の細胞質成分や可溶性成分 (イオンやタンパク質、ATP合成系等) を導入することにより、種々の細胞内イベントを再構成・再現することが可能である。

(小迫英尊 徳島大・藤井センター)

**クローン病 (Crohn's disease)**: 口腔から肛門までの消化管に炎症を起し、慢性的にびらんや潰瘍を生じる疾患。潰瘍性大腸炎とともに炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease: IBD) に分類される非特異的炎症性腸疾患であり、20代での発症が多く、年々患者数が増加している。遺伝子異常または免疫担当細胞の病原体に対する異常反応が原因との報告もあるが、発症機構に関してはいまだ不明な点が多い。炎症部では免疫機構が破綻しており、インターフェロン $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )、インターロイキン12 (IL-12) 産生などTh1型優位な免疫応答の異常が観察される。原因不明であるため根本的な治療法はなく、薬物療法、外科的治療、食事療法を組み合わせ、緩解 (炎症軽減) 状態の維持を保つという治療法にとどまっているのが現状である。

(川島 麗 北里大・医衛)

**TWEAK (TNF-like weak inducer of apoptosis)**: 腫瘍細胞を壊死させる作用のある物質として発見されたTNF (tumor necrosis factor) のスーパーファミリー分子の一つ。ファミリーの中でも比較的新規に同定されたリガンドで、受容体であるFn14 (fibroblast growth factor-inducible 14) に結合すると、インターロイキン8 (IL-8) の分泌、アポトーシスを誘導する。ほかのTNFファミリー分子と重複するシグナル伝達機能を示すが、アポトーシスを誘導する効果が弱いことから、TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) と名づけられた。慢性関節リウマチや大腸炎局所での発現上昇が報告されている。

(川島 麗 北里大・医衛)

**RBR型E3**: 近年、精力的に研究が進められているユビキチンを基質に付加するユビキチン連結酵素 (E3) のサブファミリー。このクラスに属するE3の代表例として、遺伝性劣性パーキンソン症候群の原因因子であるParkin, LUBAC (linear ubiquitin chain assembly complex) の構成因子であるHOIP [haem-oxidized IRP2 ubiquitin ligase-1 (HOIL-1) interacting protein], HHARI (human homolog of Drosophila ariadne) などがあげられる。もともとは、二つのRING (really interesting new gene) fingerモチーフ様の構造 (RING1, RING2) と、その間にはさまれたIBR (in-between-RING fingers) ドメインを有することから、RBR (RING-IBR-RING) ファミリーE3と命名された。しかしながら複数のRBR型E3の立体構造が解かれた結果、活性中心であるRING2ドメインの立体構造は古典的なRING fingerモチーフの構造とはまったく異なり、むしろIBRドメインに似ていることが示されており、CBR (catalytic IBR) ドメインと命名し直すことも提唱されている。

(松田憲之 都医総研・蛋白質リサイクルプロジェクト)

**RING/HECT hybrid**: RBR型E3が酵素として機能するときの作用 (触媒) 様式を説明した言葉。もともとユビキチン連結酵素 (E3) の作用様式に基づく分類としては、RING fingerモチーフでユビキチン結合酵素 (E2) と結合し、E2から基質へのユビキチン転移を促進するRING型E3と、活性中心システイン残基を介してE3自身がユビキチンとチオエステル結合中間体を形成して、E3から基質へのユビキチン転移を触媒するHECT (homologous to the E6-AP carboxyl terminus) 型E3が知られていた。一方でRBR型E3は、一つ目のRING fingerモチーフでE2と結合し、二つ目のRING fingerモチーフ中のシステイン残基を介してユビキチンとチオエステル結合を形成し、このチオエステル結合中間体を介してE3から基質へのユビキチン転移を触媒することが明らかになった。つまりRBR型E3は従来のRING型E3とHECT型E3の特徴を併せ持つような作用機構で働くことから、RING/HECT hybrid型E3と命名された。

(松田憲之 都医総研・蛋白質リサイクルプロジェクト)