

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 Review

Ras 機能阻害剤開発の現状

島 扶美；松本篤之；吉川陽子；河村高志；伊佐真幸；片岡 徹（神戸大学大学院医学研究科生化学分子生物学講座分子生物学分野）

ras がん遺伝子は多くのがんにおける重要なドライバー遺伝子であるが、その遺伝子産物 Ras を標的とした抗がん剤は未だ得られていない。しかし近年の学术界と産業界の取り組みにより、複数の Ras 機能阻害物質が発見されてきている。本総説では立体構造から見た Ras の機能とそれを標的とした阻害剤開発の現状を、Ras の “druggable” な分子表面ポケット構造を利用した我々の創薬研究成果と共に紹介する。

Protein Structure

大腸菌機械受容チャネル MscL の 5 量体形成には細胞質ヘリックスが必要である

安藤智恵¹；Naili Liu²；吉村建二郎^{1,2,3}（¹筑波大学生命環境科学研究科；²Department of Biology, University of Maryland, College Park；³芝浦工業大学システム理工学部機械制御システム学科）

MscL はバクテリアに普遍的に存在する機械受容チャネルであり、2 つの膜貫通ヘリックスと 1 つの細胞質ヘリックスからなるサブユニットのホモ 5 量体である。多量体形成における細胞質ヘリックスの役割を調べるために、C 末端の欠失変異体を作成し、無細胞発現系で合成した。Leu-129 とその下流の配列を欠失させると、5 量体に限らず、さまざまな多量体が形成された。細胞質ヘリックスのほぼ全長が MscL の 5 量体形成に必要であると考えられる。

Protein Interaction and Recognition

ブラジキニン B2 受容体と ATP 受容体 P2Y₂ の共役と分子間相互作用

八嶋紗代；嶋崎彩佳；三苦純也；中川哲人；阿部真耶；山田浩之；東 秀好（東北薬科大学分子生体膜研究所生体膜情報学研究室）

ブラジキニン (BK) B2 受容体と ATP/UTP 受容体 P2Y₂ の両者を発現する細胞において、両方の受容体は、BK または ATP のどちらか一方の連続刺激だけで β アレスチンの結合によって 3 量体 G タンパク質との結合が阻害 (不応化) され、細胞内移行した。更に両者は共免疫沈降された。両受容体の共役は、これらが共通して関わる 血圧制御、炎症誘発、発痛等の現象の開始と収束を迅速化することに寄与しているかもしれない。

Biochemistry in Diseases and Aging

Temperature-sensitive retinoid isomerase activity of RPE65 mutants associated with Leber Congenital Amaurosis

Songhua Li¹；Jane Hu²；Robin J. Jin³；Ashok Aiyar⁴；Samuel G. Jacobson⁵；Dean Bok²；Minghao Jin¹（¹Department of Ophthalmology and Neuroscience Center, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, LA 70112 USA；²Jules Stein Eye Institute and Department of Neurobiology, University of California, Los Angeles, CA 90095 USA；³State University of New York at Buffalo, Buffalo, NY 14214 USA；⁴Department of Microbiology, Immunology and Parasitology, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, LA 70112 USA；⁵Scheie Eye Institute, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104 USA）

Keywords: 26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 13 (PSMD13), retinal degeneration, retinal pigment epithelium, retinoid isomerase, RPE65

Gene Expression

Nrf2 up-regulates the induction of acidic sphingomyelinase by electrophiles

Takeshi Kumagai；Yosuke Kozakai；Tomohiro Ishino；Yuichi Yajima；Yasuhito Nakagawa；Hirotaka Imai（Laboratory of Hygienic Chemistry, School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University, 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8641, Japan）

Keywords: diethyl maleate, electrophile, gene expression, Nrf2, sphingomyelinase

Protein Synthesis

大腸菌翻訳因子 EF-G の酸化は翻訳伸長サイクルを一時的に遅延させる

永野孝典¹；Yutthanasirikul Rayakorn¹；日原由香子^{1,2}；久堀徹³；金森 崇^{4,5}；竹内野乃⁵；上田卓也⁵；西山佳孝^{1,2}（¹埼玉大学大学院理工学研究科；²埼玉大学環境科学研究センター；³東京工業大学資源化学研究所；⁴ジーンフロンティア (株)；⁵東京大学大学院新領域創成科学研究科）

大腸菌翻訳因子 EF-G は、酸化条件下で Cys 残基が分子内ジスルフィド結合を形成して失活する。本研究では EF-G の酸化による翻訳阻害機構を解析した。EF-G の酸化は、リボソームへの挿入や tRNA 転移反応には影響を与えず、

その後のGTP加水分解とリボソームからの解離を抑制することがわかった。この抑制はチオレドキシシンによって速やかに解除されることから、EF-Gの酸化は一時的な翻訳抑制機構だと推測される。

Biomembranes, Organelles, and Protein Sorting

Rabin8はGEF活性非依存的にオートファゴソーム形成を抑制する

天貝佑太¹; 伊藤 敬²; 福田光則²; 水野健作¹ (¹東北大学大学院生命科学研究科分子生命科学専攻;²東北大学大学院生命科学研究科生命機能科学専攻)

ヒト網膜色素上皮由来hTERT-RPE細胞を用いて、オートファゴソーム形成におけるRabin8の機能解析を行った所、Rabin8はそのC末端領域でオートファゴソーム形成の初期段階を抑制する機能をもつ事が明らかになった。Rabin8の各種変異体を用いた解析によって、この抑制機能にはRab8に対するGEF活性は必要とせず、NDRキナーゼによるリン酸化制御が関与する事が明らかとなった。

Extracellular Matrices and Cell Adhesion Molecules

Albumin overload down-regulates integrin- β 1 through reactive oxygen species-endoplasmic reticulum stress pathway in podocytes

Yu-Chi Cheng¹; Chien-An Chen²; Jer-Ming Chang³; Hung-Chun Chen⁴ (¹Graduate Institute of Medicine, Kaohsiung Medical University, No. 100, Shih-Chun 1st Rd., Kaohsiung 80708, Taiwan; ²Division of Nephrology, Tainan Sinlau Hospital, No. 57, 1 Sec., Dongman Rd., Tainan, Taiwan; ³Department of Internal Medicine, Kaohsiung Municipal Hsiao-Kang Hospital, No. 482, Shanming Rd., Hsiaoang Dist., Kaohsiung 70812, Taiwan; ⁴Division of Nephrology, Kaohsiung Medical University Hospital, No. 100, Shih-Chuan 1st Rd., Kaohsiung 80708, Taiwan)

Keywords: endoplasmic reticulum stress, glomerular nephropathy, integrin, podocyte, proteinuria

Journal of Biochemistry

Vol. 158, No. 3 (2015年9月発行)

和文ダイジェスト

JB Review

関節リウマチに対するJAK阻害薬治療の新展開：ベンチからベッドサイドへ

田中良哉 (産業医科大学医学部第1内科学講座)

関節リウマチは、多関節炎、関節破壊を特徴とする全身性自己免疫疾患である。生物学的製剤は治療変革をもたらしたが、同様の有効性を有する経口低分子量化合物による細胞内シグナル伝達阻害薬が期待される。リンパ球のシグナ

ル伝達に重要なチロシンキナーゼJAKを標的とした経口低分子標的薬の市販に引続き、多数のキナーゼ阻害薬が開発されている。安全性の問題が克服されれば、多様な難治性免疫疾患への応用が期待できる。

Biochemistry General

トラフグ血清中のGlcNAc結合レクチンは、既報のホモログとは異なる性質を持つカリクレクチンである

筒井繁行; 山村 望; 吉田貴哉; 中村 修 (北里大学海洋生命科学部)

トラフグ血清からGlcNAc結合レクチンを精製し、その一次構造を決定した。本レクチンは、以前我々がマゴチ皮膚粘液より発見した新規レクチン「カリクレクチン」のホモログであった。本研究は二番目のカリクレクチンの報告である。しかしながら糖特異性、サブユニット間の結合様式、発現組織などがマゴチカリクレクチンとは異なっていた。これらのことはカリクレクチンの性質が種間で大きく異なることを示唆している。

Domain characterization of *Bacillus subtilis* GabR, a pyridoxal 5'-phosphate-dependent transcriptional regulator

Keita Okuda¹; Tomokazu Ito¹; Masaru Goto²; Takashi Takenaka¹; Hisashi Hemmi¹; Tohru Yoshimura¹ (¹Department of Applied Molecular Biosciences, Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University, Frou-Chou, Chikusa, Nagoya, Aichi 464-8601, Japan; ²Department of Biomolecular Science, Faculty of Science, Toho University, 2-2-1 Miyama, Funabashi, Chiba 274-8510, Japan)

Keywords: aminotransferase, domain, GabR, pyridoxal 5'-phosphate, transcriptional regulator

窒素固定性シアノバクテリア *Anabaena* sp. strain PCC 7120 のNifUによる鉄硫黄クラスター形成にチオレドキシシンが関与する

野亦次郎^{1,2}; 前田真希¹; 井須敦子^{1,2}; 井上和仁³; 久堀徹^{1,2} (¹東京工業大学資源化学研究所; ²科学技術振興機構CREST; ³神奈川大学理学部生物科学科)

チオレドキシシン (Trx) は、標的とする酵素の活性制御や抗酸化ストレス蛋白質への還元力供給を行う蛋白質である。我々は、窒素固定性シアノバクテリアのTrxMの標的タンパク質を網羅的に調べ、TrxMがヘテロシスト特異的なスカフォールド蛋白質NifUと相互作用することを見いだした。さらに、NifUがTrxM依存的に活性上昇することを確認し、TrxMが鉄硫黄クラスター生合成に関与する可能性を示した。

Protein Interaction and Recognition

Low pH-driven folding of WW45-SARAH domain leads to stabilization of the WW45-Mst2 complex

Jinsue Song¹; Hye Rim Hong¹; Eiki Yamashita²; Il Yeong Park¹;

Soo Jae Lee¹ (¹College of Pharmacy, Chungbuk National University, 410 Seungbong, Heungduk, Cheongju, Chungbuk 361-763 Korea; ²Institute for Protein Research, Osaka University, 3-2 Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan)

Keywords: Hippo pathway, low-pH stabilization, refolding, SARAH domain, WW45

Glycobiology and Carbohydrate Biochemistry

Diet-induced hypercholesterolemia imparts structure—function changes to erythrocyte chondroitin sulphate/dermatan sulphate

G. Kiran¹; C. B. Srikanth²; P. V. Salimath¹; C. D. Nandini² (¹Department of Biochemistry and Nutrition; ²Department of Molecular Nutrition, CSIR-Central Food Technological Research Institute, Mysore 570 020, Karnataka, India)

Keywords: chondroitin sulphate, dermatan sulphate, erythrocytes, extracellular matrix, hypercholesterolemia

Metabolism and Bioenergetics

受容体様プロテインチロシンホスファターゼR3サブファミリー (R3 RPTPs) はインスリン受容体の特定のサイトの脱リン酸化を通してインスリンシグナルを抑制している新谷隆史^{1,2}; 東 覚^{1,2}; 竹内 靖¹; Gaudio, Eugenio³; Trappasso, Francesco³; Fusco, Alfredo⁴; 野田昌晴^{1,2} (¹基礎生物学研究所統合神経生物学研究部門; ²総合研究大学院大学生命科学研究科基礎生物学専攻; ³Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, University Magna Græcia; ⁴Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale del CNR c/o Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia di Napoli, Università degli Studi di Napoli Federico II)

R3 RPTPs (Ptprb, Ptprh, Ptprij 及び Ptpro) がインスリン受容体 (IR) を基質とすることを見出した。R3 RPTPsはIRの活性化と情報伝達に必須である960番目と1146番目のリン酸化チロシン残基を選択的に脱リン酸化する。中でもPtprijは、主要なインスリン標的器官でIRと共発現しており、*Ptprij*欠損マウスではIRシグナルが有意に活性化していることが明らかになった。

Biochemistry in Diseases and Aging

ヒトFAN1ヌクレアーゼはRPA-DNA複合体に対する切り込み反応を触媒する

高橋大介^{1,3}; 佐藤浩一^{1,3}; 平山恵美子¹; 高田 稔²; 胡桃坂仁志¹ (¹早稲田大学大学院先進理工学研究科; ²京都大学放射線生物研究センター晩発効果研究部門; ³共同筆頭著者)

FAN1は、DNA複製フォーク停止時に形成される5' flapped DNA構造に特異的なエンドヌクレアーゼであり、DNA鎖間架橋修復に重要な役割を果たす。細胞では5' flapped構造に含まれる単鎖DNA領域は速やかにRPAと結合する。

本研究ではFAN1が、RPAの単鎖DNA領域への結合が5' flapped DNAの切断に影響を与えないことを明らかにした。

Genetic Diseases

正常な並びのL/M視物質遺伝子アレーと-71C塩基置換を持つ、日本人2型色覚の新亜群

上山久雄¹; 村木早苗²; 田邊詔子³; 山出新一²; 扇田久和¹ (¹滋賀医科大学大学生化学・分子生物学講座; ²滋賀医科大学眼科学講座; ³視覚研究所)

日本人の2型色覚におけるL/M視物質遺伝子アレーを解析したところ、524例中76例が正常の並び(先頭がLで後続がM)であった。その内69例はM遺伝子に-71A>Cの塩基置換を持っていた。甲状腺ホルモン(T3)はL/M視物質の発現を亢進させるが、-71Aプロモーターと異なり-71CプロモーターはT3によって殆ど活性化されなかった。日本人2型色覚に、M視物質を少量しか発現していないM錐体を持つ亜群の存在することが示唆された。

Neurobiology

Eph/ephrinのリバースシグナルは、RhoA/ROCK経路を介して神経軸索の反発作用を発揮する

竹内慎吾; 加藤裕教; 根岸 学 (京都大学大学院生命科学研究所科生体システム学分野)

神経軸索ガイダンス分子、ephrinはリガンドとしてEph受容体に結合し、Eph受容体を介してフォワードシグナルを発揮する。一方、リガンドのephrinはEphと結合し、ephrin発現細胞側でリバースシグナルを伝える。我々は、ephrinのリバースシグナルの情報伝達経路を解析し、ephrinが低分子量G蛋白質、RhoA/ROCKを介して海馬神経細胞の軸索の反発作用を発揮することを明らかにした。

Biotechnology General

ハイスループットシーケンシングを併用したバイオパンニングによる抗原特異的アルパカVHH抗体の単離と性状解析

宮崎誠生^{1,2}; 清瀬紀彦¹; 赤澤陽子³; 高島瑞紀³; 萩原義久³; 井上直和⁴; 松田知成⁵; 小川 隆⁶; 井上聖也²; 伊東祐二¹ (¹鹿児島大学理工学研究科; ²アーク・リソース株式会社; ³産業技術総合研究所; ⁴福島県立医科大学医学部附属生体情報伝達研究所細胞科学研究部門; ⁵京都大学工学研究科附属流域圏総合環境質研究センター; ⁶MOLCURE Inc.)

ラクダ科由来VHH抗体は、生産性や安定性が高いことから、様々な分野への産業応用が期待されている。本論文では、抗原免疫したアルパカの血液から構築したVHH抗体ファージライブラリから、効率的に抗原特異的VHH抗体を単離するため、バイオパンニングと次世代シーケンサーによる網羅的配列解析を組み合わせた方法を適用した。その結果、従来のスクリーニング法では同定が困難であった多様な抗体クローンの同定が可能となった。