

Journal of Biochemistry

Vol. 161, No. 2 (2017年2月発行)

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 Special Reviews—Recent Topics in Ubiquitin-Proteasome System and Autophagy

プロテアソームによるユビキチン認識

佐伯 泰 (東京都医学総合研究所蛋白質代謝研究室)
プロテアソームはユビキチン化された標的タンパク質を選択的に分解することで細胞機能を様々に制御している。本総説では、プロテアソームによるユビキチン認識や基質分解メカニズムについて構造を含め最新の知見を概説すると共に、プロテアソームの上流で機能する分子群 (基質運搬に関わるシャトル分子やユビキチン選択的シャペロン Cdc48/p97/VCP, さらにプロテアソーム上で機能するユビキチンリガーゼなど) を広く取り上げ紹介する。

ユビキチン鎖高次構造の複雑性

大竹史明; 土屋 光 (公益財団法人東京都医学総合研究所生体分子先端研究分野)
タンパク質のユビキチン化は重要な翻訳後修飾であり、様々な形態のポリユビキチン鎖が細胞内で異なる役割を担っている。近年、ユビキチン修飾のさらなる形態的な複雑性が明らかにされつつある。ユビキチン自身がアセチル化やリン酸化といった翻訳後修飾で制御されることや、混合鎖や分岐鎖といった不均一なポリユビキチン鎖の重要性が報告された。本稿ではこれら最近の知見について、質量分析技術を用いた解析手法を含めて紹介する。

TRIMタンパク質と病気

渡部 昌; 畠山鎮次 (北海道大学大学院医学研究科生化学講座医化学分野)
ユビキチン化は細胞内の様々なイベントを制御する翻訳後修飾の1つであり、E1, E2, E3の3種の酵素の働きによって標的タンパク質のリシン残基にユビキチンを付加する反応である。このうち、E3が基質の特異性を決定しており、TRIMファミリーはヒトゲノム中に約70種存在するE3サブファミリーである。本総説では、近年明らかとなってきたTRIMファミリーと病気との関連について解説する。

Lysosomal degradation of intracellular nucleic acids—multiple autophagic pathways

Yuuki Fujiwara; Keiji Wada; Tomohiro Kabuta (Department of Degenerative Neurological Diseases, National Institute of Neuroscience National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Tokyo, Japan)

Keywords: autophagy, DNA, lysosome, nucleic acid, RNA

Protein Structure

Danger lurking in the “unknowns”: structure-to-function studies of hypothetical protein Bleg1_2437 from *Bacillus lehensis* G1 alkaliphile revealed an evolutionary divergent B3 metallo-beta-lactamase

Soo Huei Tan¹; Yahaya M. Normi¹; Adam Thean Chor Leow¹; Abu Bakar Salleh¹; Abdul Munir Abdul Murad³; Nor Muhammad Mahadi⁴; Mohd Basyaruddin Abdul Rahman^{1,2,4} (¹Center for Enzyme and Microbial Technology (EMTECH), Faculty of Biotechnology and Biomolecular Sciences, Universiti Putra Malaysia, Serdang, Selangor, Malaysia; ²Department of Chemistry, Faculty of Science, Universiti Putra Malaysia, Serdang, Selangor, Malaysia; ³School of Biosciences and Biotechnology, Faculty of Science and Technology, Universiti Kebangsaan Malaysia, Bangi, Selangor, Malaysia; ⁴Malaysia Genome Institute, Ministry of Science, Technology and Innovation, Kajang, Selangor, Malaysia)

Keywords: antibiotic resistance, *Bacillus lehensis* G1, beta-lactam antibiotics, hypothetical protein, metallo-beta-lactamase

統合失調症 疾患感受性遺伝子産物 G72 タンパク質の構造予測

加藤有介; 福井 清 (徳島大学先端酵素学研究所病態システム酵素学部門)

ホモログ構造に依存せずタンパク質の構造予測ができる手法 (hybrid *ab initio* 法) を考案した。この手法の精度を計るために、構造が既知のタンパク質のアミノ酸配列を用いて構造を予測した。その結果、予測構造と既知構造の違いは平均で約5 Åであった。この手法によりG72の2つのドメイン (NDとCD) の構造予測に成功した。NDは膜結合タンパク質に、CDはアダプタータンパク質に、類似の構造を示した。

Nucleic Acid and Peptide Biochemistry

異なる性質を持つ2つのステムと内部ループがRNAアプターマのスペルミン結合に寄与する

小黒明広¹; 柳田明日美²; 藤枝裕大²; 天野 亮²; 大津舞菜²; 坂本泰一²; 河合剛太²; 松藤千弥¹ (¹東京慈恵会医科大学分子生物学講座; ²千葉工業大学工学部生命環境科学科)

今回取得してきたスペルミンに結合するRNAアプターマ ($K_d = 27.2 \mu\text{M}$) は、2つのステムとそれにはさまれた内部

ループを持つ。NMR解析でステムのひとつは緩い構造を、もうひとつは堅い安定構造を取っていることを明らかにし、これらがスベルミンとの結合部位を提示するためのRNAの構造変化を誘導していることを示した。これらの結果より、一般的にポリアミンがRNAの特異的な部位に結合し、立体構造変化を引き起こしている可能性を論じている。

Lipid Biochemistry

植物におけるグリコシルイノシトールホスホセラミド—特異的ホスホリパーゼD活性の分布

喜田孝史¹；伊藤 葵¹；木村朱里¹；松岡久嗣¹；今井博之²；小暮健太郎¹；徳村 彰³；田中 保¹（¹徳島大学大学院医歯薬学研究部；²甲南大学大学院自然科学研究科生物学専攻；³安田女子大学薬学部薬学科生命薬学講座衛生薬学分野）

グリコシルイノシトールホスホセラミド (GIPC)-特異的ホスホリパーゼD (GIPC-PLD) はGIPCよりフィトセラミド-1-リン酸を生成する酵素である。植物におけるこの酵素活性の分布を調べた結果、アブラナ科植物、成熟した外葉より若い内葉、茎や葉より根、成熟した各組織より発芽段階の組織において、本酵素活性が高いことが分かった。GIPC-PLD活性は植物の成長に関与している可能性がある。

Metabolism and Bioenergetics

妊娠高血圧モデルマウスにおいて血管拡張薬ヒドララジンはMAO-Bを阻害し *tele*-メチルヒスタミンの代謝に関与する川崎祥平¹；加香孝一郎²；永島祐介¹；狩野明彦¹；石田純治³；深水昭吉³（¹筑波大学大学院生命環境科学研究科；²筑波大学生命環境系；³筑波大学生命領域学際研究センター）

全妊婦の約6-8%に認められる妊娠高血圧症候群は、重症化すると死に至る疾患である。我々は、妊娠高血圧モデルマウス (PAHマウス) に血管拡張薬ヒドララジン (Hdz) を投与したところ、*tele*-メチルヒスタミン (*tMH*) が増加することを見出した。*in vitro* で *tMH* の代謝酵素MAO-BがHdzで阻害されたことから、PAHマウスでHdzがMAO-Bを抑制した結果、*tMH*が増加したことが示唆された。

Biochemistry in Cell Membranes

長鎖塩基トランスポーター Rsb1の活性には第5ループ領域が重要である

幕田啓史；小原圭介；木原章雄（北海道大学大学院薬学研究科）

出芽酵母のRsb1は長鎖塩基を細胞膜内層から外層へ反転あるいは細胞外へ排出する活性を持つが、その活性に重要な領域や基質認識機構には不明な点が多い。今回、私達はRsb1に特徴的に存在する長い細胞質ループ（第5ループ）が長鎖塩基の反転/排出活性に重要であることを明らかに

し、その領域内の重要なアミノ酸残基を同定した。また、Rsb1が長鎖塩基の第1位の水酸基を認識していることを示唆した。

Biochemical Pharmacology

示差走査型蛍光定量法を用いたアルドケト還元酵素の化合物選択性の評価

アウロンゴゼブ コビル¹；遠藤智史²；豊岡尚樹³；福岡万佑子¹；桑田一夫^{1,4}；鎌足雄司⁵（¹岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科；²岐阜薬科大学生化学研究室；³富山大学大学院理工学研究部；⁴岐阜大学大学院医学系研究科；⁵岐阜大学生命科学総合研究支援センター）

アルドケト還元酵素 (AKR) スーパーファミリーに属するAKR1B10は、抗がん剤の標的候補と考えられている。一方でAKR1B10と高い相同性を示すAKR1B1は糖やプロスタグランジン類の代謝に関与するため、AKR1B10選択的阻害剤の開発が望まれる。本研究では、AKR1B10選択的阻害剤のハイスループット探索方法としての示差走査型蛍光定量 (DSF) の有用性を検証し、酵素阻害実験から得られた阻害定数 (IC₅₀) とDSF法から得られた変性温度変化 (ΔT_m) との間により相関性を確認した。そして、このDSF法を用いて、主なAKR1ファミリー7種に対する阻害剤の選択性の評価を行い、化合物C18がAKR1B10に対して最も高い選択性を示すことを発見した。

Analytical Biochemistry

線虫においてPRMT-5はモノメチルアルギニンを対称型ジメチルアルギニンへ変換する

狩野明彦¹；加香孝一郎²；廣田恵子^{2,3}；深水昭吉⁴（¹筑波大学大学院生命環境科学研究科；²筑波大学生命環境系；³筑波大学グローバル大学院ヒューマンバイオロジー学位プログラム；⁴筑波大学生命領域学際研究センター）

タンパク質アルギニン側鎖は、モノメチル化、非対称型または対称型ジメチル化修飾を受け、それぞれMMA, ADMA, SDMAに変換される。線虫個体ではPRMT-1がADMA化を担うが、MMA化とSDMA化の責任酵素は不明であった。本研究では、*prmt-1*及び*prmt-5*欠損変異体線虫を解析し、PRMT-1が一部MMA化を触媒するのに対し、PRMT-5はMMAをSDMAに変換することを示した。

Molecular Genetics

ビブリオ菌Na⁺駆動型べん毛モーター機能必須因子MotXの変異体解析および大量発現効果

竹川宜宏；小嶋誠司；本間道夫（名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻）

海洋性ビブリオ菌極べん毛モーターは、ペリプラズム蛋白質MotXとMotYから構成される固定子集合に必須なTリングを持つ。MotXへランダム変異および部分欠失変異を導入し、モーター機能に影響する変異体の解析を行い、MotXのC末端部分やN末端分泌シグナル領域が機能に必

須ではない事を明らかにした。また、MotXの過剰発現が、細胞の生育障害や形態異常を起こすことを発見し、モーター機能以外にMotXが予想されなかった細胞形態制御に関与することを示した。

Journal of Biochemistry

Vol. 161, No. 3 (2017年3月発行)

和文ダイジェスト

JB Reviews

Hippo経路を標的とした癌治療法

中谷圭佑^{1,2}; 前濱朝彦³; 西尾美希^{1,2}; 後藤裕樹²; 加藤稚子²; 大森裕文²; 宮地洋佑²; 富樫 英¹; 下野洋平¹; 鈴木 聡^{1,2} (神戸大学大学院医学研究科分子細胞生物学分野; ²九州大学生体防御医学研究所ゲノム腫瘍学分野; ³国立感染症研究所細胞化学部)

Hippo経路は、細胞外環境を感知して活性化し、下流の転写共役分子であるYAP1やTAZを制御して、種々の癌の発症・進展に関与することから、近年急速に注目されつつある。本書では、Hippo経路構成分子とその制御メカニズムから、これまでに報告されたHippo経路を標的とする薬剤について述べる。本書が、新たな抗癌剤開発の一助になれば幸いである。

細胞のメカノストレス応答における細胞接着とRhoシグナルの役割

大橋一正¹; 藤原佐知子^{1,2}; 水野健作¹ (東北大学大学院生命科学研究科; ²大阪大学大学院基礎工学研究科)

細胞は様々な機械的な力(メカノストレス)の刺激を感知し、その方向や強さに合わせて適切な応答を行っている。細胞のメカノストレス応答は、生体の恒常性維持や組織の形態形成において重要な役割を持つことが近年明らかにされてきた。本総説では、メカノストレス応答を制御する細胞骨格、細胞間および細胞-基質間接着部位での分子機構と、細胞骨格再構築を制御する低分子量Gタンパク質Rhoシグナルの役割を解説する。

Biochemistry General

ラット *acss3* 遺伝子クローニング~ACSS3は肝臓ミトコンドリアマトリックスに存在する哺乳類プロピオニルCoA合成酵素である~

吉村征浩; 荒木 彩; 丸田ひとみ; 高橋吉孝; 山下広美 (岡山県立大学保健福祉学部栄養学科)

ラット組織において *acss3* mRNAは肝臓に最も多く発現し、肝臓においてACSS3はミトコンドリアマトリックスに分布した。組換えACSS3は、プロピオン酸を基質とした際に最も高い親和性 (K_m : 0.19 mM) を示し、*acss3*を

ノックダウンした培養細胞においては、プロピオニルCoA合成酵素(PrpE)活性が特異的に減少した。肝臓におけるACSS3発現およびPrpE活性は飢餓状態によって亢進した。以上のことは、ACSS3は哺乳類の肝臓ミトコンドリアに局在するPrpEであることを示している。

生細胞でのHIF-1 α およびBcl-x_Lとの結合に関連したIPASのコンホメーション変化

葛西秋宅^{1,*}; 梶本真司^{2,*}; 伊藤由馬^{3,*}; 齋藤 知¹; 安元研一¹; 徳永万喜洋³; 十川久美子³; 福村裕史²; 十川和博¹ (¹東北大学大学院生命科学研究科分子生命科学専攻遺伝子システム学講座; ²東北大学大学院理学研究科化学専攻物理化学講座; ³東京工業大学大学院生命理工学研究科生命情報専攻生命情報工学講座; *共同第一著者)

IPASはHIF-1 α と結合し転写を抑制し、Bcl-x_Lと結合し細胞死を誘導する。EGFP-IPAS発現生細胞の1分子イメージングから、IPASと核構造、ミトコンドリアとの相互作用が判明した。Citrine-IPAS-Cerulean発現生細胞のFLIM-FRET解析から、IPASのN末端とC末端は近接し、HIF-1 α 、Bcl-x_Lの結合は、大きなコンホメーション変化を誘導することが判明した。

Replication and Recombination

MCM4/6/7複合体形成に影響を与えるがん細胞由来MCM4変異

巽 瑠璃子; 石見幸男 (茨城大学理学部)

ヒト子宮内膜がん由来のMCM4点変異(G486D)は進化的に保存されたアミノ酸での変異である。この変異はMCM4/6/7ヘリカーゼ複合体の形成に影響を与えた。MCM7との結合能が低下したことで複合体が不安定化したと考えられる。精製の過程で変異MCM4の分解産物も検出された。変異MCM4をHeLa細胞で発現させると、異常な核形態を示す細胞が増加したことから、細胞DNA複製が妨害を受けたと考えられる。

Biomembranes, Organelles, and Protein Sorting

ペルオキシソームの生合成機構: 新規な被誘導性PEX19バリエーションはペルオキシソーム増殖の初期過程に関与する

木下尚彦¹; 松浦 彰²; 藤木幸夫³ (¹九州大学大学院理学研究科生物科学部門; ²千葉大学大学院融合科学研究科ナノサイエンス専攻; ³九州大学生体防御医学研究所)

我々はCHO変異細胞を用いた機能相補活性スクリーニングにより、新規合成ペルオキシソーム膜タンパク質のシャペロンとして働くPex19pに似た、C末端のCAAXボックスの代わりに疎水性領域をもつタンパク質をコードするラットcDNA、PEX19iを単離した。PEX19iはペルオキシソーム増殖剤により誘導され、Pex19piと膜形成に関わるPexタンパク質との相互作用はPex19pに遜色ないことから、PEX19iはペルオキシソームの膜形成初期過程において重要な役割を果たすと考えられる。

*Muscles***The carboxyl-terminal region of Dok-7 plays a key, but not essential, role in activation of muscle-specific receptor kinase MuSK and neuromuscular synapse formation**

Ryo Ueta¹; Tohru Tezuka¹; Yosuke Izawa¹; Sadanori Miyoshi¹; Satoru Nagatoishi^{2, 3}; Kouhei Tsumoto^{2, 3, 4}; Yuji Yamanashi¹
 (¹Division of Genetics, Department of Cancer Biology and ;
²Department of Bioengineering, School of Engineering, The University of Tokyo, Tokyo 113-8656, Japan; ³Drug Discovery Initiative, The University of Tokyo, Tokyo 113-0033, Japan; ⁴Laboratory of Medical Proteomics, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo 108-8639, Japan

Keywords: Dok-, MuSK, myasthenia, neuromuscular junction, skeletal muscle

*Differentiation, Development, and Aging***Angiodysplasia in embryo lacking protein arginine methyltransferase 1 in vascular endothelial cells**

Tomohiro Ishimaru¹; Junji Ishida²; Jun-Dal Kim²; Hayase Mizukami¹; Kanako Hara³; Misuzu Hashimoto⁴; Ken-ichi Yagami⁵; Fumihiro Sugiyama⁵; Akiyoshi Fukamizu^{1, 2, 3, 4} (¹Graduate School of Life and Environmental Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8572, Japan; ²Life Science Center, Tsukuba Advanced Research Alliance, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan; ³Master's Program in Medical Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan; ⁴PhD Program in Human Biology, School of Integrative and Global Majors, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan; ⁵Laboratory Animal Resource Center, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan)

Keywords: angiodysplasia, conditional knockout, endothelial cells, in vivo imaging, protein arginine methyltransferase 1