

ことば

シャルコー・マリー・トゥース病 (Charcot-Marie-Tooth disease, CMT病): 約2500人に1人の頻度で発症する遺伝性の末梢神経変性疾患。I型はシュワン細胞に、II型は神経細胞(神経軸索)に発症原因がある。それぞれIAやIIBなど責任遺伝子ごとに疾患分類がなされている。IV型やCMTDIはシュワン細胞に主な発症原因があり、X染色体上に異常があるCMTXもある。責任遺伝子にコードされる分子種は受容体、転写因子、シグナル伝達分子など多様である。現在まで50種類以上の責任遺伝子が明らかにされ、さらにその種類は増えつつある。優性、劣性の遺伝子変異がともに存在し、I型、II型は優性、IV型は劣性である。多くの場合、責任遺伝子の点変異が病態の原因と考えられ、末梢神経の変性により深刻な四肢の機能異常や激痛が起こることがある。しかし、その特異的な治療薬は現存しない。

(山内淳司 東薬大・生命科学)

複製老化 (replicative senescence): 体細胞が有限回の分裂の後に細胞周期を不可逆的に停止する現象。発見者の名にちなんでヘイフリック限界とも呼ばれる。がん遺伝子の発現、DNA損傷や酸化ストレスなどその他の要因で引き起こされるストレス誘導型の細胞老化とは区別される。染色体末端テロメアが複製のたびに短小化することが原因とされる。テロメアは染色体末端がDNA損傷として認識されないように保護するタンパク質/DNA複合体であり、短小化によって保護が解かれると、DNA損傷反応が活性化されて細胞周期が停止する。テロメアを伸張する酵素テロメラーゼを発現する細胞では複製老化は回避され不死化する。

(林 眞理 京大・白眉・生命)

レクチンマイクロアレイ (lectin microarray): 異なる糖結合特異性を持つ複数種のレクチン(糖に結合するタンパク質)を同一基板(スライドガラスなど)上に固定化したプロテインマイクロアレイの一種。糖鎖解析技術の一つで、レクチンとの反応パターンから、サンプル中に存在する糖鎖を迅速かつ高感度にプロファイリングすることができる。糖タンパク質から糖鎖を切り出すことなく、糖タンパク質の糖鎖プロファイルを直接取得することが可能である。細胞や組織から抽出した糖タンパク質はもちろんのこと、真菌、細菌、ウイルスの糖鎖プロファイルも取得できるが、糖鎖の構造決定はできない。最近では、再生医療に用いる幹細胞やバイオ医薬品の品質管理技術の開発や、がんなどの疾患マーカーの探索に積極的に活用されている。

(館野浩章 産総研)

ポドカリキシン (podocalyxin): 528個のアミノ酸から構成されるI型膜タンパク質で造血幹細胞マーカーであるCD34に配列相同性を示す。細胞外ドメインには五つのN型糖鎖付加部位、三つのグリコサミノグリカン付加部位、ムチン様ドメインを有し、高度に糖鎖修飾されたシアロムチン。ヒトでは1986年に腎臓の糸球体で発見され、その後ヒト多能性幹細胞にも高発現していることが報告された。多能性幹細胞の同定に用いられるTRA-1-60抗体、TRA-1-81抗体、rBC2LCNレクチンが反応する糖タンパク質としても知られている。腎臓では糸球体の足細胞が担う血液の濾過において重要な役割を担っていることが知られているが、多能性幹細胞における機能は十分には理解されていない。

(館野浩章 産総研)

TGF- β (transforming growth factor- β)/TGF- β 受容体ファミリー: TGF- β ファミリーはアクチビン (activin) や骨・軟骨形成に関与するBMP (bone morphogenetic protein) などタンパク質の構造が類似した30種類以上のサイトカインからなる。これらのリガンド分子は二量体で存在し、細胞膜上のTGF- β 受容体に結合する。TGF- β 受容体はヒトではI型7種類、II型5種類が存在し、二つのI型受容体と二つのII型受容体が多様な組合わせで四量体を形成し、リガンドと結合する。両受容体の細胞質領域はセリン/トレオニンキナーゼドメインを持ち、リガンド結合によりII型受容体キナーゼがI型受容体をリン酸化して活性化する。活性型I型受容体キナーゼはR-Smad (receptor-regulated Smad) のC末端をリン酸化してシグナルを下流に伝達する。Smadを介さない非Smadシグナル系もある。

(伊東 進 昭和薬大)

TMEPAIファミリー: TMEPAI (prostate transmembrane protein, androgen induced 1 family, 遺伝子名PMEPAI) とC18ORF1で構成されているI型膜貫通タンパク質であり、細胞質内領域に二つのPYモチーフと一つのSIM (Smad interacting motif) ドメインを持つ。TMEPAIはTGF- β のみならず、アンドロゲンによっても発現誘導されるが、C18ORF1は恒常的に発現している。どちらもSIMドメインを介してTGF- β の細胞内シグナル分子であるAR-Smad (TGF- β /activin receptor-regulated Smad) を捕捉することでTGF- β シグナルを抑制する。特にTMEPAIは、TGF- β 以外にアンドロゲン受容体シグナル系も抑制することが知られている。TMEPAIはさまざまな腫瘍組織で発現が亢進しているためがん進展に関与することが示唆される一方、C18ORF1は統合失調症感受性遺伝子の可能性が示唆されている。

(伊東 進 昭和薬大)