

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い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 Reviews

血管内皮細胞および血管新生における CUL3 システムの多機能性

坂上倫久^{1,2,3}；前川大志^{1,3}；中山寛尚^{1,3}；東山繁樹^{1,3}（¹愛媛大学プロテオサイエンスセンター（PROS）細胞増殖・腫瘍制御部門；²愛媛大学大学院医学系研究科心臓血管・呼吸器外科学教室；³愛媛大学大学院医学系研究科生化学・分子遺伝学教室）

様々な生理的・病理的反応下での組織リモデリングや再生に血管新生は必須であり、内皮細胞が中心的役割を果たす。内皮細胞は周囲の環境からの刺激に応じて血管新生促進・抑制の反応を示す。我々は、内皮細胞の増殖促進・抑制のシグナルバランス制御分子として CUL3 型ユビキチンリガーゼシステムを同定してきた。これまでに得られたデータを中心に、CUL3 システムの内皮細胞機能の多面的制御ポテンシャルについて概説する。

Multiple ways to prevent transmission of paternal mitochondrial DNA for maternal inheritance in animals

Ken Sato¹ and Miyuki Sato²（¹Laboratory of Molecular Traffic and ²Laboratory of Molecular Membrane Biology, Institute for Molecular and Cellular Regulation, Gunma University, 3-39-15, Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8512, Japan）

Keywords: autophagy, fertilization, maternal inheritance, mitochondria, mitochondrial DNA

Biochemistry General

シナプス形成時におけるシナプス後部の細胞接着分子の in situ スクリーニング

植村 健¹；城島知子²；前田亜沙美²；安村美里³；嶋田崇史⁴；深田優子⁵；深田正紀⁵；吉田知之⁶（¹信州大学学術研究院医学系分子細胞生理学教室；²東京大学大学院医学系研究科薬理学・分子神経生物学；³株式会社島津製作所基盤技術研究所；⁴大阪大学大学院医学系研究科解剖学講座神経機能形態学；⁵自然科学研究機構生理学研究分子細胞生理研究領域生体膜研究部門；⁶富山大学大学院医学

薬学研究部（医学）分子神経科学講座）

シナプス前部のニューレキシンと2型受容体チロシン脱リン酸化酵素は、シナプス後部の様々な細胞接着分子と結合し、シナプス後部の分化を誘導する。これらの分子の細胞外領域をコートした磁気ビーズによる初代培養大脳皮質神経細胞でのシナプス後部誘導活性を利用し、シナプス形成時におけるシナプス後部のリガンドのスクリーニングを行い、これらの分子と結合する異なる性質のシナプス後部の膜タンパク質の同定に成功した。

Ser/Thr ホスファターゼ PPM1D の阻害はヒト骨髄性白血病細胞 HL-60 の好中球分化を促進させる

鎌田瑠泉¹；工藤風樹¹；吉村文彦²；谷野圭持²；坂口和靖¹（¹北海道大学大学院理学研究院化学部門生物化学研究室；²北海道大学大学院理学研究院化学部門有機化学第二研究室）

白血病を含む様々な悪性腫瘍において、Ser/Thr ホスファターゼ PPM1D の遺伝子増幅や過剰発現が報告され、PPM1D はがん治療の標的遺伝子として注目されている。本論文は、PPM1D の阻害がヒト急性白血病由来 HL-60 の好中球分化を誘導し、G1 arrest を誘導することを明らかにした。本論文の結果より、PPM1D が分化異常が原因となる血液疾患治療における新規のターゲットとなることが示唆される。

Protein Structure

カルシウム結合蛋白質カルモジュリンの EF-hand 構造変化と残基間相互作用

下山紘充；竹田-志鷹真由子（北里大学薬学部）
カルモジュリン (CaM) はカルシウムイオン (Ca²⁺) に反応して酵素を制御する蛋白質である。CaM は Ca²⁺ と結合する4つの特徴的なモチーフ (EF-hand) を持ち、各 EF-hand は Ca²⁺ と結合して構造変化する。本研究では、CaM 単体の分子動力学計算 (MD) および CaM と Ca²⁺ の複合体 MD を行った。両者の比較から EF-hand の構造変化に寄与するアミノ酸を調査した。また実験で“Trapped Intermediate”として得られていた構造 (PDB ID: 1Y6W) に類似した構造が見つかった。

マウス DNA methyltransferase 1 (DNMT1) の触媒領域に存在する保存されたトレオニン 1505 は構造安定化に寄与する

金田健作¹；竹下浩平¹；末武 勲²；田嶋正二²；中川敦史¹（¹大阪大学蛋白質研究所超分子構造解析学研究室；²大阪大学蛋白質研究所エピジェネティクス研究室）
複製過程で形成されるヘミメチル DNA を DNMT1 が選択的にメチル化することで DNA メチル化模様が継承される。活性中心に位置する W1512 は基質認識に必須であるが、この W1512 は脊椎動物で同様に保存されている T1505 と水素結合を形成する。本研究では、T1505 が W1512 と水素結合を形成することで DNMT1 の構造安定化に寄与し、

DNA維持メチル化反応に重要な役割を果たしていることを明らかにした。

Protein Interaction and Recognition

抗体B2212Aとその抗原roundabout homolog 1の界面に存在するアミノ酸残基の熱力学的解析

由井杏奈¹; 秋葉宏樹^{1,2}; 工藤翔太³; 中木戸誠¹; 長門石曉¹; 津本浩平^{1,2,3,4} (1東京大学工学系研究科バイオエンジニアリング専攻; 2医薬基盤・健康・栄養研究所創薬デザイン研究センター; 3東京大学工学系研究科化学生命工学専攻; 4東京大学医科学研究所疾患プロテオミクスラボラトリー)

親和性向上に向けた抗体改変には、抗原との界面に存在するアミノ酸残基の役割が明らかになる必要がある。我々はroundabout homolog 1に対する抗体B2212Aにおいてこれらのアミノ酸の変異体解析を行った。その結果これらには、抗原との親和性または抗体の熱安定性維持に重要な役割を担うもの、変異がいずれにも影響しないものがあった。さらに、抗体抗原間の親和性と抗体の熱安定性には、負の相関関係があることが明らかになった。

Biomolecular Structures

ゼブラフィッシュ由来のLINEにおける、逆転写酵素によって認識されるRNAの立体構造決定

大津舞菜¹; 梶川正樹²; 岡田典弘^{2,3,4}; 河合剛太¹ (1千葉工業大学工学部生命環境科学科; 2東京工業大学生命理工学院; 3台湾・国立成功大学; 4国際科学振興財団)

我々はこれまでに、ウナギ由来のLINE RNAの逆転写酵素により認識されるステムループの溶液構造を決定し、逆転写酵素によって特定の残基が認識されることを見出した。本論文では、ゼブラフィッシュ由来のLINE RNAのステムループの溶液構造をNMR法によって決定した。2つの立体構造を比較することにより、逆転写酵素による認識に重要な残基の立体構造上の位置が対応していることが示された。

Biomembranes, Organelles, and Protein Sorting

プロテアーゼ反応によって検出する無細胞ミトコンドリア融合解析系の構築: Mitofusin 依存的なミトコンドリア融合はCa²⁺により制御される

石原直忠¹; 前田真希¹; 伴 匡人¹; 三原勝芳^{1,2} (1久留米大学分子生命研; 2九大医学研究院)

我々は哺乳動物ミトコンドリアの融合を生化学的に検出する実験系を構築した。ミトコンドリア内でのタンパク質分解を指標とするため、ミトコンドリアの中に酵母Atg4プロテアーゼとAtg8をそれぞれ発現させた。HeLaから単離したミトコンドリアは、GTP加水分解、ミトコンドリア膜電位、mitofusinを含むミトコンドリア外膜タンパク質により融合が進むことが確認できた。また、Ca²⁺が融合の制御に関与することがわかった。

Journal of Biochemistry

Vol. 162, No. 5 (2017年11月発行)

和文ダイジェスト

Biochemistry General

PTPRZの新規スプライシングバリエーションの同定

藤川顕寛¹; Jeremy Pak Hong Chow^{1,2}; 松本匡史¹; 鈴木亮子¹; 久保山和哉¹; 山本直樹³; 野田昌晴^{1,2} (1自然科学研究機構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; 3藤田保健衛生大学共同利用研究推進施設分子生物学)

PTPRZは主に中枢神経系に発現する受容体型プロテインチロシンホスファターゼである。PTPドメイン(D1)中のwedge構造の一部(エクソン16がコードする7アミノ酸残基)を欠く新規なスプライシング・アイソフォームを同定した。欠損型は、脳組織で発現していたが、網膜では発現していなかった。また全長型に較べて、PSD95に対する結合能が高くシナプス後肥厚部に濃縮しており、酵素活性が高いことが判明した。

Enzymology

Antioxidants as stabilizers for His₆-OPH: is this an unusual or regular role for them with enzymes?

Elena N. Efremenko¹; Ilya V. Lyagin¹; Le H. Cuong²; Le M. Huong² (1Chemistry Department, Lomonosov Moscow State University, Lenin Hills, 1/3, Moscow 119991, Russia; 2Institute of Natural Products Chemistry, VAST, 18 Hoang Quoc Viet, Hanoi, Viet Nam)

Keywords: antioxidant, hexahistidine-tagged organophosphorus hydrolase, molecular docking, organophosphorus compound, stabilization

長鎖脂肪酸によるヒトのアルドケト還元酵素1Cサブファミリー酵素の阻害

原 明¹; 遠藤智史²; 松永俊之²; 曾田 翠²; 八代耕児³; Ossama El-Kabbani⁴ (1岐阜大学工学部; 2岐阜薬科大学; 3藤田保健衛生大学医学部; 4名古屋大学大学院医学系研究科) アルドケト還元酵素(AKR)1C1-1C4はステロイド、プロスタグランジンや薬物ケトン類を代謝し、AKR1C1と1C3は癌や皮膚疾患の進展に関与する。本研究では長鎖不飽和脂肪酸が4種の酵素の強い拮抗阻害剤であることに加えて、分子モデリングと部位特異的変異法によりAKR1C1と1C3の脂肪酸結合残基を明らかにした。脂肪酸がステロイドや薬物の代謝に影響し、癌増殖や皮膚疾患を抑制する可能性が示唆された。

Gene Expression

CBX2のリン酸化は自身のヌクレオソーム結合特異性を制御する

川口隆之^{1,2}; 町田晋一³; 胡桃坂仁志³; 田上英明²; 中山潤一^{1,2} (¹基礎生物学研究所クロマチン制御研究部門; ²名古屋市立大学大学院システム自然科学研究科; ³早稲田大学先進理工学部電気・情報生命工学科)

発生に関わる遺伝子の発現抑制に重要なCBX2は、27番目のリジンがメチル化されたH3 (H3K27me3) を認識してクロマチンに結合する。私たちは細胞内でのCBX2のリン酸化状態を調べ、CBX2のN末端側のセリンに富んだ領域が主要なリン酸化部位であること、またこのリン酸化が近傍のATフックによる核酸結合を負に制御して、CBX2のH3K27me3ヌクレオソームへの結合特異性を高めることを見出した。

Biomembranes, Organelles, and Protein Sorting

2色連結型の蛍光タンパク質発現大腸菌プローブを用いたファゴソームの形成と成熟の定量解析

森田真矢; 澤木和将; 木下大生; 櫻井千恵; 堀直裕; 初沢清隆 (鳥取大学医学部生命科学科分子生物学分野)

ファゴサイトーシス反応を定量するため、連結した2色の蛍光タンパク質を発現する大腸菌プローブを作成した。本プローブの赤色蛍光はpH変化に安定である一方、緑黄色蛍光では酸性化に伴う消光が確認できた。マクロファージに与えた場合、赤色の蛍光強度からファゴソームの形成、緑黄色と赤色の蛍光強度比からファゴソームの成熟(酸性)化を定量できた。本プローブは、ファゴサイトーシス反応を担う分子の解析等に利用できる。

極性化上皮細胞におけるWnt1のエクソシストを介する頂端側への分泌制御

山本英樹¹; 佐藤 朗^{1,2}; 菊池 章¹ (¹大阪大学大学院医学系研究科分子病態生化学; ²滋賀医科大学医学科生化学分子生物学講座分子病態生化学部門)

極性化上皮細胞におけるWnt1の分泌機構を解析したところ、Wnt1は頂端側と側底側の両方向に分泌された。側底側には、Wnt3aやWnt5aと同様にクラスリンやAP-1を介して分泌された。一方、頂端側には、Sec8やSec6を含む

エクソシストを介して分泌された。Wnt1はN末端側の糖鎖を介して頂端側に分泌されたことから、Wntの種類によって分泌機構が異なることが明らかになった。

Neurobiology

Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II promotes neurodegeneration caused by tau phosphorylated at Ser262/356 in a transgenic *Drosophila* model of tauopathy

Mikiko Oka¹; Naoki Fujisaki^{2,3}; Akiko Maruko-Otake⁴; Yosuke Ohtake⁴; Sawako Shimizu¹; Taro Saito¹; Shin-Ichi Hisanaga¹; Koichi M. Iijima^{2,3}; Kanae Ando¹ (¹Department of Biological Sciences, Graduate School of Science and Engineering, Tokyo Metropolitan University, Tokyo 192-0397, Japan; ²Department of Alzheimer's Disease Research, National Center for Geriatrics and Gerontology, 7-430 Morioka-machi, Obu, Aichi 474-8511, Japan; ³Department of Experimental Gerontology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University, 3-1 Tanabe-dori, Mizuho-ku, Nagoya 467-8603, Japan; ⁴Department of Neuroscience, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA 19107, USA)

Keywords: Ca²⁺/calmodulin (CaM)-dependent protein kinase II, *Drosophila*, microtubule-associated protein tau, phosphorylation, tauopathy

Biotechnology General

無細胞タンパク質合成系に供する大腸菌抽出液の調製法の開発

桂 一茂; 松田貴意; 苔米地由里; 米持まゆ美; 花田和晴; 大沢 登; 坂本健作; 竹本千重; 白水美香子 (理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター構造・合成生物学部門)

無細胞タンパク質合成系は、タンパク質の構造・機能解析を行うために、有力な生産システムとして使われている。本研究では、タンパク質生産を目的とした活性の高い大量の細胞抽出液をラボスケールで再現良く調製するプロトコルの確立を目指した。具体的には、集菌・洗菌と細胞抽出液の透析のステップに、タンジェンシャルフローによる濃縮システム(TFF)を導入することによって、再現性と拡張性を実現することができた。