

こ と ば

ゲートウェイ反射：2012年に発見された組織特異的炎症性疾患に関連する神経回路。重力、電気刺激、痛み刺激、ストレス負荷、光刺激、関節内炎症を起点とする六つのゲートウェイ反射が多発性硬化症、ぶどう膜炎、関節リウマチモデルにて報告されている。これらの刺激を起点とする特異的神経回路の活性化にて特異的血管部位にノルアドレナリンが産生されてIL-6アンブが誘導される。その結果、ケモカイン、増殖因子が産生され、血中の免疫細胞の組織侵入口ができ、組織特異的炎症性病態が誘導される。ストレス負荷と関節内炎症を起点とするゲートウェイ反射では、誘導された微小な炎症から産生されるATPが炎症病態を増悪するとともに、当該部位に分布する神経回路を活性化して遠隔組織にてアセチルコリンやATPの過剰産生を引き起こし、組織特異的炎症性病態を誘導する。

(村上正晃 北海道大学)

IL-6アンブ：非免疫細胞で誘導されるNF κ B過剰活性化に伴って起きる現象。2008年にIL-6依存性の関節リウマチモデルであるF759マウスにて発見され、その後、さまざまなヒト炎症病態に関連する分子機構であることが証明された。血管内皮細胞、線維芽細胞などに加えて、尿管上皮細胞、角化細胞、滑膜線維芽細胞、唾液細胞など、各種炎症病態で組織・細胞特異的に起きる。さまざまな因子でNF κ BとIL-6-STAT3が同時に活性化することでNF κ Bが過剰活性化し、IL-6、ケモカイン、増殖因子などが産生され、組織マクロファージが集積、近傍の血管から免疫細胞が浸潤し、非免疫細胞も増殖する。このときの主なSTAT3刺激因子はIL-6で、組織特異的な非免疫細胞から産生されるIL-6アンブの誘導因子や制御因子が、各種炎症病態の有効なバイオマーカー、治療標的になることがわかった。

(村上正晃 北海道大学)

GT-A、GT-B、GT-C：糖転移酵素は触媒ドメインの構造に基づきGT-A型、GT-B型、GT-C型に分類される。GT-A型は単一のRossmannフォールドからなる活性ドメインを有し、金属イオン依存性で糖ヌクレオチドを基質とする。GT-B型は二つのRossmannフォールドで触媒ドメインが構成されており、これら二つのRossmannフォールドで挟み込むように、基質結合部位が形成されている。基本的に糖ヌクレオチドの結合に関わる金属イオンを必要とせず、多様な糖鎖修飾を行う。GT-C型は膜貫通型で、8~13本の膜貫通ヘリックスを有し、膜貫通領域に活性部位を有する。ドナー基質として、ポリイソプレニルリン酸型糖供与体を利用する。

(矢木宏和 名古屋市立大学)

ゴルジュユニット (Golgi unit)：ゴルジ体 (ゴルジリボン) を構築する1~3 μ mの直径を持つ楕円~円形の構造。ゴルジ体はゴルジュユニット自体の結合、もしくはゴルジュユニットがチューブ状の構造でつながれて形成されるため、ゴルジュユニットはゴルジ体の最小の構造的単位と考えられる。ゴルジュユニットの辺縁にはジャイアンチン (giantin) などのゴルジン (Golgin) が局在しており、ジャイアンチンはゴルジュユニットが結合してゴルジリボンが形成されるために重要であることが知られている。また、ゴルジュユニット内にはN型、O型、グリコサミノグリカンのタンパク質に対する糖鎖合成酵素がすべて含まれるため (脂質に対する糖鎖合成酵素については量が少ないため未解析)、ゴルジュユニットはゴルジ体の構造的のみならず機能的にも最小単位として働くと考えられる。

(原田彰宏 大阪大学)

頭相反応 (脳相反応) (cephalic phase responses)：空腹時に食事に関する知覚情報を認知したときに生じる予測的な生理応答。ロシアの生理学者イワン・パブロフ (1849~1936) が発見した。ベル音が鳴ると食餌が得られることを学習した犬はベル音を聞いただけで唾液を出す、という「パブロフの犬」の古典的条件反射の例が有名。食物の匂いや色・形などの合図が感覚器を通して脳で認知され、食事の開始が予測された段階で生じる現象であることから、頭相反応 (脳相反応) と呼称される。頭相反応はインスリン分泌や胃液産生を誘発するなど、食物を摂取する前にさまざまな消化・吸収機能を活性化させる。本機構の生理的意義は未解明であるが、近年、代謝恒常性を維持するための適応反応としての重要性が注目されている。

(恒枝宏史 富山大学)

ゲートキーパー変異 (gatekeeper mutation)：がんの分子標的薬に対する耐性におけるゲートキーパー変異は、たとえばチロシンキナーゼをコードするEGFRのT790M変異やABLキナーゼのT315I、ALKのL1196Mなどがよく知られている。EGFRやALKなどは、活性化変異や融合遺伝子を形成することで、恒常的な細胞増殖シグナルが活性化されているため、それら異常活性化キナーゼのATP結合領域に高い親和性で結合し、チロシンキナーゼ活性を強力に阻害する低分子標的薬が開発され臨床応用されてきた。このATP結合領域の奥に存在する比較的疎水性のアミノ酸残基からなる部位をゲートキーパー部位と呼び、この部分にアミノ酸置換を伴う変異が生じるとATP結合ポケットの構造が変化して分子標的薬の結合親和性が低下する一方でATPの親和性が増すことにより、分子標的薬に耐性となってしまう。

(片山量平 がん研究会)