

ジフタミド diphthamide : ジフタミド (diphthamide, 2-[3-carboxy-amido-3-(trimethylammonio) propyl] histidine) は ADP-リボシル化反応における基質タンパク質上のターゲットアミノ酸であり, 修飾ヒスチジンとも呼ばれる。ジフテリア, 百日咳, コレラなどの疾患を引き起こす細菌は, モノ ADP-リボシル化毒素を分泌し, 細胞内のタンパク質を修飾する。ジフタミドは, タンパク質合成に関与するポリペプチド鎖伸長因子 2 (eEF-2 : eukaryotic translation elongation factor 2) の 715 番目 (哺乳類) に位置し, ジフテリア毒素 A 鎖により NAD^+ 由来の ADP-リボース 1 分子と共有結合する。本修飾により eEF-2 が失活するためタンパク質合成は阻害され, 細胞死が起こる。ジフタミドは, S-アデノシルメチオニンからヒスチジンへの 3-アミノ-3-カルボキシプロピル基, 次いでメチル基の転移によりジフチン (diphthine) を生成し, そのカルボキシ基が最終的に ATP 依存的なアミド化を受けることにより合成される。

(高橋典子 星薬大)

Sd^a 糖鎖 (Sd^a carbohydrate determinant) : Sd^a 糖鎖は SID 血液型システムの抗原であり, CAD 抗原と共通の構造を有する。末端の $\beta 1,4$ 結合した N-アセチルガラクトサミンが免疫原糖で, その付加は $\beta 1,4$ N-アセチルガラクトサミン転移酵素 2 により触媒される。ヒトでは, 赤血球以外にも腎臓および消化管 (胃, 大腸) に組織特異的に発現しているが, 胃癌, 大腸癌では Sd^a 糖鎖の発現は消失ないし著しく低下しており, Sd^a 糖鎖合成酵素活性の減少も平行して認められる。癌化に伴う Sd^a 糖鎖の発現変化は, 「糖鎖不全現象」の典型例であり, その意義およびメカニズムの解明が待たれている。

(河村由紀 国立国際医療セ研究所)



化学遺伝学 (Chemical genetics) : 化学遺伝学は 90 年代の後半にハーバード大の Stuart Schreiber 教授らによって提唱された概念で, 表現型を示す突然変異に基盤をおく遺伝学 (genetics) に対し, 表現型の変化を誘導する化合物に基盤をおく遺伝学として定義される。一般に化合物による表現型はタンパク質を標的として現れることから, 不可逆的に表現型が固定される遺伝学と異なり, 表現型は可逆的である。遺伝学に順遺伝学と逆遺伝学があるように, 化学遺伝学にも順・逆が存在する。順化学遺伝学 (forward chemical genetics) は, 表現型の原因としての化合物標的分子を解析するものであり, 逆化学遺伝学 (reverse chemical genetics) では特定のタンパク質に対する阻害剤を得て, それを用いて細胞や個体レベルの表現型を解析する。化学遺伝学は遺伝子を標的としなため, 重複した遺伝子機能も容易に抑制し, 表現型が現れやすい点, 生物・細胞を選ばずに化合物を投与, 除去できる点, 遺伝子機能の欠損効果をリアルタイムで観察できる点, 創薬につながる点などの利点がある一方, 標的に対する特異性が必ずしも保証されないという欠点もある。従来遺伝学と相補的であり, 組み合わせることによって威力を発揮する。

(吉田 稔 理研)

神経変性疾患 (neurodegenerative disease) : 神経変性疾患とは, 特定の神経細胞が何らかの原因により変性・脱落して生じる進行性疾患の総称で, 代表的な疾患として, パーキンソン病, アルツハイマー病, 脊髄小脳変性症, 筋萎縮性側索硬化症などがあげられる。変性が生じる神経細胞は疾患により異なり, その違いにより神経変性疾患の症状は多彩なものとなる。神経変性疾患は遺伝性と孤発性に大別され, 前者では原因となる遺伝子の解明が進んできているが, 後者の病因にはいまだ不明な点が多い。近年, 多くの神経変性疾患の病態には異常なタンパク質の細胞内もしくは細胞外への蓄積が深く関与していることが指摘されている。病態の解明とともに神経細胞の変性を抑止する治療法の開発が進められている。神経変性疾患の克服は悪性腫瘍と並んで現代医学の最重要課題である。

(祖父江元 名古屋大院医)