

SOC (ストア依存性 Ca²⁺チャンネル; store-operated Ca²⁺ channel): SOC は、非興奮性の細胞の細胞膜に局在するイオンチャンネルである。SOC は、タプシガルギン (thapsigargin) などの薬剤による小胞体 Ca²⁺-ATPase (SERCA) の阻害や、生理的な刺激により、小胞体の Ca²⁺ストアが枯渇すると活性化される。小胞体 Ca²⁺ストアの枯渇が細胞膜チャンネルを活性化する分子機構は長い間不明であった。最近、小胞体膜上に存在する STIM1 (stromal interaction molecule 1) が Ca²⁺の枯渇を感知し、これを含む小胞体膜が細胞膜へと接近すると SOC 分子と相互作用して活性化することが明らかになった。また Ca²⁺イオンに選択性の高いものとして Orai1/CRACM1 が、低いものとして TRP (transient receptor potential) ファミリーのメンバーが SOC 分子の実体であることが明らかになってきた。実際に、T細胞の活性化には、STIM1-Orai1 相互作用による細胞外からの Ca²⁺流入が必須の役割を果たしている。

(杉本幸彦 京都大院薬)

レトロマー (retromer): もともと酵母において、液胞プロテアーゼ受容体 Vps10 のエンドソームからゴルジ体への逆行輸送に関与することが示されたタンパク質複合体。哺乳動物ではマンノース 6-リン酸受容体 (MPR) などのエンドソームからゴルジ体への逆行輸送に関与する。また、Wnt の分泌に関与する Wntless 受容体のリサイクリングにも関与する。酵母のレトロマーは、Vps35, Vps26, Vps29 から成るコアサブ複合体と、Vps5 と Vps17 (両者ともソーティングネキシン (SNX) ファミリーに属する) の SNX サブ複合体に分けられる。哺乳動物の SNX サブ複合体は SNX1, 2, 5, 6 のうちの 2 つから成る。コアサブ複合体は、低分子量 GTPase の Rab7 によりエンドソーム膜にリクルートされるとともに、Vps35 を介して積み荷タンパク質 (MPR や Vps10 など) に結合する。SNX サブ複合体は、PX ドメインを介してエンドソーム膜のホスファチジルイノシトール 3-リン酸に結合するとともに、BAR ドメインを介して膜の変形を引き起こして輸送小胞の形成を媒介すると予想される。

(中山和久 京都大院薬)



12-ヒドロキシヘプタデカトリエン酸 (12-HHT, 12(S)-Hydroxyheptadeca-5Z, 8E, 10E-trienoic acid): 12-HHT は、アラキドン酸のシクロオキシゲナーゼ代謝物 PGH2 から生合成される炭素数 17 の脂肪酸であり、トロンボキサン A2 (TXA2) 合成酵素により TXA2 が合成される時に 1:1 の割合で生成する。このとき炭素数 3 のマロンアルデヒド (MDA) が開裂する。TXA2 は水溶液中で極めて不安定であるが、12-HHT は比較的安定に存在する。発見から 30 年あまりの間、12-HHT は生理活性を有さない単なる副産物であると考えられてきた。しかし最近、ロイコトリエン B4 の低親和性受容体とされていた BLT2 と称される G タンパク質共役型受容体の生体内リガンドであることが明らかにされた。受容体同定により 12-HHT の生理作用の解明が期待される。

(奥野利明 九大院医)

ABCA1: コレステロールは、膜の構成成分、ホルモンや胆汁酸の前駆体として動物にとって必須の化合物である。しかし、細胞内に過剰に蓄積したコレステロールは毒性を示し、動脈硬化などさまざまな疾病を引き起こす。コレステロールは肝臓から低密度リポ蛋白質 (LDL) として末梢細胞へと送られ、末梢細胞からは高密度リポ蛋白質 (HDL) として肝臓へと戻される。この HDL 形成は末梢細胞の余剰のコレステロールを肝臓へ戻す唯一の経路であり、血清 HDL 量の低下は動脈硬化の第一のリスク因子である。ABCA1 は血中 HDL がほとんどない遺伝病であるタンジール病の責任遺伝子として単離された。ABCA1 は、薬剤トランスポーターである MDR1 と同じく ABC タンパク質ファミリーに属し、12 の膜貫通 αヘリックスと 2 つの ATP 結合ドメインをもつ。ABCA1 は ATP 依存的にコレステロールとリン脂質を血中のアポリポタンパク質 apoA-I に渡し、HDL 粒子を形成する。ABCA1 の活性は厳密に調節されており、転写レベルだけでなく、さまざまな翻訳後制御を受けている。

(植田和光 京大院農, iCeMS)