

DISC1 (Disrupted-In-Schizophrenia 1)：あるスコットランドの統合失調症多発家系の連鎖解析の結果より、第1染色体と第11染色体の相互転座と発症との高い相関性が認められた。その後、この染色体相互転座により分断される遺伝子が見出され、DISC1と命名された。DISC1遺伝子内のSingle Nucleotide Polymorphism解析からも統合失調症発症との相関が報告されており、DISC1は有力な統合失調症の発症脆弱性遺伝子の候補と考えられている。DISC1タンパク質には特徴的なドメイン構造は無く、神経細胞において時期空間特異的に様々なスプライス・バリエーションを発現させ、種々のタンパク質と相互作用する。その結果、神経幹細胞の分裂、神経細胞の移動、細胞内物質輸送、シナプス形成・可塑性など多彩な神経細胞機能に関与すると考えられている。

(永田浩一 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所)

破骨細胞 (Osteoclast)：造血幹細胞に由来する単球マクロファージ系前駆細胞が細胞融合することにより形成される多核細胞であり、骨吸収を担う唯一の細胞と考えられている。骨吸収時には、ポドソームを介して骨に強く接着することで骨との間に「骨吸収窩」と呼ばれる密閉空間を作り、骨側に波状縁と呼ばれるひだ状の構造を持つ極性細胞となる。骨吸収窩では、破骨細胞の形質膜にあるプロトンポンプV-ATPaseとクロライドチャンネルにより輸送された H^+ と Cl^- が骨の無機質を溶解し、タンパク質分解酵素により骨基質が分解される。破骨細胞の機能が欠損すると大理石病、亢進すると骨粗鬆症を発症する。骨粗鬆症の治療薬であるビスフォスフォネートやカルシトニンは、破骨細胞の機能を阻害することで骨密度の低下を防ぐ。

(松元奈緒美 岩手医科大・薬)



ニューロリギン (Neurologin)：ニューロリギンは主にシナプス後膜に局在する膜タンパクで、ほ乳類ではニューロリギン1~4のファミリーを形成する。細胞外には酵素活性のないコリンエステラーゼ様ドメインを有し、これにより2量体形成、シナプス前膜タンパク質であるニューレキシンと結合する。細胞内ではPDZ結合ドメインを介してPSD95に結合し、間接的に足場タンパクであるシャックと結合する。これら分子複合体は、シナプス形成よりはむしろその機能調節で重要な役割を果たし、記憶形成等に関与する。家族性自閉症の原因としてニューロリギン3、4の遺伝子変異が報告されて以降、ニューレキシン1、シャック3も自閉症発症との関連が示され、ニューレキシン-ニューロリギン複合体によるシナプス機能調節の異常と自閉症病態の関係が注目されている。

(中山敦雄 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所)

Hic-5：過酸化水素、ならびにTGF β 誘導性のcDNAクローンとして単離されたhic (Hydrogen peroxide-inducible clone) 5がコードしているパキシリン類似のLIMタンパク質である。タンパク質相互作用ドメインLD、LIMを介して、主な局在場所である細胞接着斑、その他アクチン骨格上や核内で様々な分子と相互作用して、分子アダプターとして機能する。パキシリンとの競合によりインテグリンシグナルの制御に関わる一方、核外排出シグナル(NES)を有して細胞質と核間をシャトルし、核では転写因子(核内レセプター、Smad3など)による転写複合体形成の促進に機能する。NES配列中の特異的なシステイン残基によってレドックス感受性のシャトル能を示すことが特徴で、ROSをシグナルとして接着と核機能の連携に機能すると考えられる。

(柴沼質子 昭和大・薬)