

ことば

薬理学的シャペロン (pharmacological chaperon)：合成されたタンパク質が折りたたみに失敗した場合、細胞は異常タンパク質としてこれを分解処理する。このとき、タンパク質に結合することで正常な折りたたみを促進し、分解処理から回避させる化合物を薬理学的シャペロンと呼ぶ。たとえば、細胞膜受容体の場合、合成の場である小胞体内で折りたたみ過程に誤りが生じると欠陥品と判断され、小胞体関連分解 (ERAD) によって分解処理される。薬理学的シャペロンは、この過程で標的受容体に結合して正常な折りたたみを助け、構造安定性を増すことで分解から救済する。すなわち、ERADによるタンパク質の不当な分解を防止する化合物といえる。ただし、この場合、化合物は細胞膜を透過できる性状でなければならない。

(中村元直 東京大院・医)

ヘリックス8 (helix 8)：Gタンパク質共役型受容体 (GPCR) は七つの膜貫通ヘリックスを有する膜タンパク質である。哺乳類の GPCR 構造は、2000年にウシロドプシンの構造が初めて解明されて以来、現在までにいくつかの受容体の結晶構造解析が報告してきた。その結果、GPCR には C末端テール領域内に約 10 アミノ酸からなる八つのヘリックスが存在することが明らかにされ、ヘリックス8と命名された。このヘリックスは両親媒性であることから細胞膜に内在せず、疎水性側が膜に近接する構造が推察される。ヘリックス8は GPCR にとって非常に重要であり、この領域の変異によってある種の GPCR は正常な折りたたみができず、また別の受容体ではリガンド結合後のシグナル伝達やその後の受容体細胞内輸送に深く関与する。

(中村元直 東京大院・医)

プロテオスタシス (proteostasis)：タンパク質の恒常性 (protein homeostasis) を総称する言葉。プロテオスタシスとは、細胞や組織のプロテオーム (タンパク質の総体) の状態を正常化するように、タンパク質の量、品質および局在を制御する一連の過程のことである。プロテオスタシスは、タンパク質の合成、フォールディング、トラフィッキング、凝集、脱凝集、分解、品質管理などを制御する高度に連係した分子機構 (プロテオスタシスネットワーク) により正常に維持される。老化、感染、遺伝子変異などの環境ストレスや遺伝ストレスによるプロテオスタシスの異常は、遺伝性疾患の囊胞性線維症やアミロイドーシス、また、神経変性疾患のアルツハイマー病やパーキンソン病など、さまざまな病態発症の原因となる。

(沖米田司 関西学院大・理工)

子宮内電気穿孔法 (in utero electroporation)：21世紀初頭に日本人研究者によって開発された哺乳動物胎仔組織への遺伝子導入法であり、特に神経発生研究分野で汎用されている。麻酔下に妊娠マウスを開腹して子宮を体外に露出させ、子宮壁を透して観察される胎仔脳室に微小ガラスピペットで核酸溶液を注入する。ピンセット型の電極で子宮壁の外から胎仔を挟んで微弱電気パルスをかけると、脳室周囲の神経幹・前駆細胞が核酸を取り込んで形質転換される。術後の胎仔は生育可能であり、神経幹・前駆細胞の細胞運命決定や細胞移動、神経突起伸長の *in vivo* 解析に強力なツールとなっている。原理がシンプルであり他の臓器にも応用可能である。

(鹿川哲史 東京医科歯科大・難治疾患研)

タンパク質膜内配列切断 (intramembrane proteolysis)：タンパク質の膜貫通領域は脂質二重膜内で α ヘリックス構造をとり、分解系に耐性であると考えられてきた。しかし様々な膜タンパク質の代謝様式の解析から、膜内配列中に相当するペプチド結合が切断 (タンパク質膜内配列切断) されていることが示唆された。遺伝学的解析や阻害剤を利用したケミカルバイオロジーにより、 γ セクレターゼ, site 2 protease, Rhomboid が膜内配列を切断するプロテアーゼとして同定された。いずれも複数回膜貫通型構造をとり、活性中心残基の違いによりアスパラギン酸プロテアーゼ、金属プロテアーゼ、セリンプロテアーゼにそれぞれ分類される。原核生物から真核生物、古細菌に至るあらゆる生物種においてこれらの性質を有する類縁プロテアーゼが存在する。

(富田泰輔 東大院・薬)

天然不規則領域 (intrinsic disordered domain)：タンパク質は特定の立体構造を作り、その構造を基盤として特異的な機能を発揮すると考えられてきた。ところが近年になって、立体構造を作らないタンパク質 (あるいはその一部分) が生体内に多数存在することが明らかとなった。このような配列部分は天然不規則領域と呼ばれ、この領域を持つタンパク質を天然変性タンパク質という。天然変性タンパク質は単独ではポリペプチド鎖が大きく揺らいだ変性状態として存在し、固有の高次構造を持たないが、標的タンパク質と結合すると構造が誘起され、機能を果たすようになる。これまでの研究で、ほとんどすべての生物に普遍的に存在し、あらゆる生体機能に関連していることが明らかになってきた。構造と機能の相関を基本とする構造生物学において新たな概念として注目を集めている。

(柳 茂 東薬大・生命科学)