

EML4-ALK (echinoderm microtubule associated protein like-4-anaplastic lymphoma kinase)：非小細胞肺癌の約5%の症例において2番染色体短腕内に微小な逆位 inv (2) (p21p23) が生じ、微小管会合蛋白をコードする *EML4* 遺伝子と受容体型チロシンキナーゼ *ALK* 遺伝子の融合が生じる。本融合の結果、*EML4* 蛋白のアミノ末端側一部が *ALK* のチロシンキナーゼにつながる *EML4-ALK* 融合蛋白が生じ、同キナーゼは強力な発がん原因となる。殆どの融合例において *ALK* 側の融合点はイントロン19であるが、*EML4* 側は様々なバリエーションが存在しており、何れの融合キナーゼも恒常的に活性化されている事が知られている。なお *ALK* は一部の非小細胞肺癌においては別の染色体転座の結果 kinesin family member 5b (*KIF5B*) と融合し、やはりがん化能を有する *KIF5B-ALK* を産生する。

(間野博行 東大院医)

プロトンのトンネル効果 (Quantum Mechanical Hydrogen Tunneling)：原子核の量子効果に基づいてプロトンがエネルギー障壁をすり抜けて移動するトンネル効果は、近年では、酵素触媒における新しい反応促進機構としても受け入れられつつある。すなわち、酵素は一般に遷移状態のエネルギー障壁を低くすることで触媒効果を発揮するが、エネルギー障壁の形状を変化させてプロトンが障壁に侵入しやすくすることによりプロトン移動を促進する機能も有している。プロトンのトンネル効果は実験的に直接観察することはできないが、反応速度定数の水素同位体効果を測定することによりその存在を予測することができる。酵素タンパク質の熱振動によりプロトンのトンネル効果が高められる現象を‘ゲートイング (gating)’と呼ぶ。ゲートイングは大きなタンパク質が小さな基質と触媒残基を包み込んで押しつけるために起こることから、なぜ酵素は大きなタンパク質である必要があるかという根源的な問題に対する一つの回答となっている。

(谷澤克行 阪大産研)



PAT ファミリー：細胞内脂肪滴の表面に局在し、脂質代謝を制御するタンパク質群で、N末端側に PAT ドメインという保存された領域を有する。哺乳類では *Perilipin*, *ADRP/adipophilin*, *TIP47*, *S3-12*, *MLDP/OXPAT/LSDP5* の5種があり、主に *PPARs* により発現が制御されている。最近名称の統一が図られ、前記の順に *PLIN1~5* と呼ぶことが提唱された。 *Perilipin* と *S3-12* は脂肪細胞に高発現し、*Perilipin* はリン酸化されホルモン感受性の脂肪分解に中心的な役割を果たす。 *ADRP* と *TIP47* は全身に発現しており、中性脂肪の蓄積を促進する。 *MLDP* は心臓に高発現し脂肪滴の形成に関与する。脂肪滴のサイズや機能は組織により多様性があるが、組織特異的に発現する PAT ファミリーがその性質を規定している。

(山口智広 昭和大薬)

CIDE ファミリー： *CIDE (cell death-inducing DFF45-like effector)* ファミリーは、N末端側に *CIDE-N* ドメインという *DFF40/45 (DNA 断片化の制御因子)* に類似した配列を有する 22-27 kDa のタンパク質で、 *CIDE-A*, *CIDE-B*, *FSP27 (CIDE-C)* の3種がある。マウスの *CIDE-A* は褐色脂肪、 *CIDE-B* は肝臓と腎臓、 *FSP27* は白色脂肪に高発現している。最初はアポトーシスを促進するミトコンドリアの因子と考えられていたが、最近では脂肪滴に局在し、脂質代謝を制御するタンパク質として注目されている。どの遺伝子欠損マウスでもエネルギー消費が昂進しており、肥満やインスリン抵抗性を引き起こしにくい。 *FSP27* は白色脂肪の脂肪滴形成に必要な因子であり、 *CIDE-B* は肝臓で *apoB* と結合し *VLDL* の形成を促進する。

(山口智広 昭和大薬)