

TRP チャンネル (TRP Channel) : Transient receptor potential (TRP) タンパク質は様々な刺激により活性化され、 Ca^{2+} や Na^+ などを細胞内に流入させる非選択的のカチオンチャンネルである。最初に、シヨウジョウバエの光受容応答において受容電位変化が一過性 (transient) となる異常をきたす原因遺伝子として同定された。これまでに多くの生物種において遺伝子解析が進められ、多数の *trp* ホモログが同定されている。哺乳動物の TRP チャンネルは 28 種類同定されており、遺伝子の相同性から、canonical (C), vanilloid (V), melastatin (M), polysistic kidney disease (P), mucolipin (ML) 及び ankyrin (A) の 6 つのサブファミリーに分類されている。これら TRP チャンネルは、温度変化、機械刺激、浸透圧、pH、酸化ストレス、カプサイシン、Gq タンパク質やチロシンキナーゼ共役型受容体アゴニストなど様々な刺激で活性化されることが明らかにされている。また、TRP チャンネルは、炎症性疾患や疼痛など様々な病態に関与する可能性が示されつつあり、新しい治療薬のターゲット分子としても注目されている。

(清水俊一 昭和大・薬)



RING ドメイン (RING domain) : 約 50 アミノ酸残基からなる RING ドメインは、Cys-X₂-C-X₃₋₃₉-C-X₁₋₃-His-X₂₋₃-C/H-X₂-C-X₄₋₄₈-C-X₂-C の Zn フィンガードメイン様配列を有し、一対の亜鉛原子と結合する。RING ドメインは RING 型 E3 (ユビキチンリガーゼ) に存在し、E2 (ユビキチン結合酵素) と直接結合することにより E2 から標的タンパク質リジン残基へのユビキチン転移反応を触媒する。RING ドメインは、乳癌発生に関与する BRCA1、前癌遺伝子産物 Cbl、急性前骨髄性白血病に関与する PML、p53 の制御に関わる Mdm2 などの単量体型 E3 に加えて、複合体型 E3 の構成因子である Rbx1 や APC11 にも存在する。

(嘉村 巧 名古屋大院・生命理学)

Mdm2 (murine double minute 2) : *mdm2* はがん化したマウス 3T3-DM 細胞で増幅している oncogene として、*mdm1*, *mdm3* と共に単離された。Mdm2 タンパクは電気泳動上、分子量約 90 kD の核内リン酸化タンパク質であり、E3 ユビキチンリガーゼ活性を持つ。ヒトホモログは Hdm2 とも呼ばれる。p53 がん抑制タンパク質と結合し p53 の転写活性を抑制すると共に、p53 をユビキチン化し速やかに分解に導く。また Mdm2 はがん抑制遺伝子産物 RB と結合し、このユビキチン化依存のおよび非依存的な分解亢進をもたらす。したがって Mdm2 の過剰発現は細胞の悪性化、がん化の主要な原因の一つとされている。Mdm2-p53 相互作用を阻害する低分子化合物 nutlin-3a はがん治療薬の候補として注目されている。

(内田千晴 シンガポール国立大、
北川雅敏 浜松医大・生化学 1)

BRCA1 (Breast Cancer Susceptibility Gene 1) : 生殖細胞系列 (germline) 遺伝子変異が家族性乳癌および卵巣癌を引き起こす癌抑制遺伝子で、蛋白質レベルでの機能不全が散発性の基底様 (Basal-like) 乳癌の発症にも関与している。欧米では変異キャリアに対して予防的な両側乳房切除あるいは卵巣切除術も施行される。DNA 二本鎖切断に対する相同組換え修復、細胞周期チェックポイント、アポトーシス、中心体複製制御などを通してゲノムの恒常性維持に欠かせない機能を有する。N 末端に RING フィンガードドメインを有し、BARD1 と RING ヘテロ 2 量体型のユビキチンリガーゼを形成する。C 末端に 2 つのタンデムな BRCT ドメインを有し、DNA 損傷応答に関わる蛋白質のリン酸化部位に結合する。

(太田智彦 聖マリ医大院・応用分子腫瘍学)