

Science Signaling 日本語版ダイジェスト vol.16

Science Signaling



コスモ・バイオ株式会社
COSMO BIO Co., LTD.



細胞制御の分野で影響力の大きな研究:



- 生化学
- 生命情報科学
- 細胞生物学
- 開発
- 免疫学
- 微生物学
- 分子生物学
- 神経科学
- 薬理学
- 生理学と医学
- システム生物学

発行元
American Association for the
Advancement of Science (AAAS)
1200 New York Avenue NW
Washington DC 20005 USA

後援
コスモ・バイオ株式会社
〒135-0016
東京都江東区東陽 2-2-20
東陽駅前ビル
<http://www.cosmobio.co.jp/>

翻訳・制作
株式会社アスカコーポレーション
〒541-0046
大阪市中央区平野町 1-8-13
平野町八千代ビル
TEL : 06-6202-6272
FAX : 06-6202-6271
<http://asca-co.com/>

発行日 2012年11月

Science International Bateman
House 2nd Floor 82-88 Hills Road
Cambridge CB2 1LQ
UK

オリジナル論文を掲載
ScienceSignaling.org

Science Signaling

科学情報を電子媒体で毎週お届けします

Science Signalingは、ダイナミックな細胞情報伝達分野において画期的な研究と論評に關する最新情報を研究者に提供しています。基礎科学から治療開発、分子からネットワークおよびシステム設計まで、研究者、教員、学生の方々に毎週最新の情報をお届けします。

Science Signalingでは、情報伝達の躍進につながる概念と方法にすぐにアクセスすることが可能です。

内容

- 毎週2~4本の**査読済みオリジナル論文のフルテキスト**
- 最近発表された研究と方法についての**科学者による見解**
- 細胞情報伝達における最新の研究成果を要約した**専門家によるレビュー論文**
- 細胞情報伝達用語と定義の**用語集**
- 定期更新される**シグナル伝達物質およびその関係を含むインタラクティブ細胞情報伝達データベース**
- 重要な研究に関して**Science Signaling**編集者が紹介する論文記事

使いやすいツールとリソース

- **「My Science Signaling」**は、検索、引用文献、キーワード、または著者アラートなどの保存、情報管理および『Science Signaling』の情報をより効率的に使用するためのツールを個人向けに提供します。
- **コミュニティセクション**には、オンラインフォーラム、イベントカレンダー、デジタルミーティングによるプレゼンテーション、細胞情報伝達コミュニティ・ディレクトリ、電子レターなどが含まれ、著者、研究者、専門家、学生を結びつけます。
- **リソースセクション**には、講師用の情報源、学生が投稿したジャーナルクラブ論文、研究費調達に関するガイダンス、仕事検索ツール、シグナリングをテーマにしたポッドキャストなどが含まれます。

編集委員会

Michael B. Yaffe, M.D., Ph.D. : 学術編集主任、David H. Koch Institute for Integrative Cancer Research および Massachusetts Institute of Technology 生物学准教授 **Nancy R. Gough, Ph.D.** : 米国科学振興協会 (AAAS) 編集者
編集委員会、レビュー編集者委員会、バイオインフォマティクス委員会の一覧表については、次のウェブサイトをご覧ください。
<http://www.ScienceSignaling.org/about/edboard.dtl>

サイトワイド法人向け年間購読

- 週刊オンライン版、毎週火曜日発行、年間51回刊行 ISSN: 1937-9145
- 月刊プリント版 (オンデマンド印刷) ISSN: 1945-0877
- COUNTER IIIに準拠した利用統計を管理者に提供しています。SUSHI、ederated Search、Open URLにも準拠しています。
- 購読には、1999年9月28日の創刊号Vol.1999 (#1)からのアーカイブへのアクセスが含まれます

連絡先

1-866-265-4152 (米国内フリーダイヤル)
+1-202-326-6730 (米国外)
sciencesignaling@aaas.org

Science Signaling



ScienceSignaling.org

Editorial Guide

Focus Issue : シグナル伝達のツールキット

Focus Issue: Adding Math to the Signaling Toolkit

Wei Wong*¹ and John F. Foley*¹

本号では、*Science*誌4月13日号の補足として、シグナル伝達研究への計算論的アプローチの応用を紹介している。Researchとcommentaryでは、数理モデル化と実験データを組み合わせることによって、細胞が外的刺激と内的刺激をどのように解釈し、処理し、そして応答するのかに関する新たな知見を得る方法を示している。

数学と生物学の結びつきは比較的新しく、不確かなこともあった。しかし、実験観察と数理モデル化を組み合わせることで生み出される能力は、徐々に明白になりつつある。特に、計算論的アプローチとその実験的検証の予測力は、多数の系におけるシグナル伝達機構への重要な知見をもたらした。このFocus Issueでは、*Science*誌の計算論的生物学に関する特別号の補足として、シグナル伝達の問題に対する数理的モデルの応用を取り上げた幅広い研究論文と解説論文を示している。

単離された細胞が、細胞外シグナルを受けることは稀である。さらに一部のシグナルについては、短時間刺激、持続的刺激、または拍動的な刺激のために異なる応答が必要である。計算論的アプローチは、細胞が多種多様なインプットをどのように解釈し、これに応答するかについて知見を与えることができる。アーカイブに含まれるResearch ArticleでHsuehらは、3、4、または5種類の刺激の組み合わせに対するマクロファージの応答を理解するため、実験的アプローチと計算論的アプローチの両方を用いた。その結果、マクロファージの刺激にはリガンドの多数の組み合わせが考えられるが、その応答の数は限られることが認められた。本号のResearch ArticleでKlinkeらは、T細胞の運命を決定する、催炎症性サイトカイン・インターロイキン12 (IL-12) に対するT細胞系列の応答に関する複数のパラメータを測定した。筆者らは受容体量、シグナル伝達中間体の活性化、細胞数の変化、およびサイトカインの分泌といった指標を組み合わせた数理的モデルを作成し、T細胞応答は現在のIL-12への曝露と過去の曝露の「記憶」の両方によって決定されることを示した。

多数のシグナルがその生成源や放出部位から拡散し、濃度勾配を生み出す。このことはシグナルを解釈する上で、もう1層の複雑性を加えることになる。走化性のプロセスにおいて、細胞は外部シグナルの勾配に応じてその移動の向きを決定する。アーカイブの数報の論文は、細胞が、急速な局所興奮と緩徐な全体的抑制のバランスをとることで外的な勾配を検出するとする、LEGIモデルについて取り上げている。Research ArticleではWangらが、LEGIシグナル伝達モジュールのシグナル伝達のアウトプットが増幅されること、また細胞によって増幅閾値が異なることを明らかにしている。もう1報のResearch ArticleではTakedaらが、化学誘引物質濃度の変化に対する細胞の速やかな順応を可能にしている、シグナル伝達ネットワークの立体配置について記述している (これに付随する、IglesiasらによるアーカイブのPerspectiveも参照のこと)。走化性を示す細胞は、移動する方向に「偽足」と呼ばれる細胞性の突起を出す。アーカイブのもう一連の論文は、偽足の形成と、それがナビゲーションにどのように利用されているのかを説明するモデルを示している (OtsujiらによるResearch Article、Van HaastertによるPerspective参照)。

シグナル伝達カスケードを通る情報を細胞がどのように処理しているかについても、計算論的解析を応用することができる。アーカイブのResearch Articleでは、生化学的解析と組み合わせられた数理モデル化からどのようにして、哺乳類 (または機械的) ラパマイシン標的 (mTOR) 経路に対する知見が得られるのかが示されている。mTORはmTORC1およびmTORC2という2つの複合体の形で存在し、抑制剤であるラパマイシンに対する感受性が異なっている。FingarとInokiが付随のPerspectiveで論じているように、Dalle Pezzeらの解析から、これまで不明であった、mTORC1の調節とは独

立したインスリン依存性のmTORC2シグナル伝達調節の機構が明らかとなった。これらの所見は、mTORC1およびmTORC2の選択的調節物質の開発に役立つと考えられる。

計算論的解析は特定の経路の解析に加え、アーカイブのResearch Articleに例示されているように、経路のネットワーク化に関する洞察を示すこともできる。O' Connellらは上皮間葉s相互作用を理解するため、発生期の臼歯組織の遺伝子発現プロファイリングと計算論的解析を行い、遺伝子調節ネットワークを構築した。このネットワークには、WntおよびBmpファミリーという、一方の経路のシグナル伝達分子が他方の経路のシグナル伝達分子の生成を制御する拡散性のシグナル伝達分子が介する、自立性の重要なフィードバック回路が含まれる。Wnt-Bmpシグナル伝達経路を乱すことが予想される突然変異をもつマウスにおいて、この回路の存在が検証されている。本号のReviewではKholodenkoらが、プロテオミクス、ゲノミクス、およびメタボロミクスのテクノロジーによって得られた多量のデータを統合するための、多様な数理的モデルと計算論的モデルの応用について論じている。これらのモデルからシグナル伝達ネットワークが作成され、細胞が外的/内的刺激にどのように応答しているか、また細胞の挙動を決定するためにこれらのネットワークを情報がどのように流れるのかが明らかにされている。アーカイブのEditorial GuideではGoughとFoleyが、ネットワーク内の各要素のダイナミクスという点からシグナル伝達ネットワークの複雑性を、また、そこを流れる情報によってネットワーク自体がどのように影響され得るのかを論じている (JiangらによるアーカイブのResearch Articleも参照)。またYosefらによるアーカイブのProtocolでは、様々な刺激に対する細胞のゲノムスクリーニングに基づいて構築できる、機能性タンパク質ネットワークをマッピングするためのソフトウェアを開発している。さらにこのソフトウェアは、アンカータンパク質周辺で構築される、タンパク質のサブネットワークを特定するためにも用いることができる。追加実験の結果を利用することで、ソフトウェア内のネットワークをさらに精緻化することもできる。

シグナル伝達ネットワークを理解するために採用できるもう1つのアプローチが、合成系の設計とその特性のモニタリングである。本号のResearch ArticleにおいてMatsudaらは、Notch受容体とそのリガンドであるDeltaに基づき、細胞内の遺伝子回路を設計している。SlusarczykとWeissが付随のPerspectiveで述べているように、Matsudaらはシグナルが細胞接触依存性に細胞全体に伝播する系を確立した。このような合成的アプローチを用いることで、関心対象の細胞表現型に必要な最低限の機構を、よりよく理解できるようになるはずである。

シグナルに対する複雑な細胞性応答に対する理解は、計算論的アプローチによって豊かなものになり得る。HlavacekとFaederはアーカイブのPerspectiveにおいて、シグナル伝達ネットワークの破壊の結果生じる疾患を理解するためには、幅広い細胞応答の(大局的な)特徴付けと、より狭い相互作用の(狭い視点での)特徴付けを組み合わせる必要があると論じている。そのような知識が得られれば、標的治療の開発に利用できるかもしれない。Science誌のReviewにおいてMogilnerらは、細胞極性の基本にある機構を理解するために、定量的な数理的モデルを利用することを論じている。筆者らはこのようなモデルの生物学的な範囲を、局所的(数理的に単純)なもの、または広範(数理的に複雑)なものとして特徴付け、解析する系に関する様々な問題に対応するために、これらの異なる種類のモデルをどのように利用できるかを述べている。

解析されることの多いシグナル伝達のアウトプットは、タンパク質のリン酸化である。本号のProtocolでLiらは、プロテインキナーゼの特性解析に

利用されるペプチドアレイからのデータを解析するソフトウェアを開発した。ペプチドアレイはこれまで、DNAマイクロアレイの解析法を改良した方法で解析されることがほとんどであった。Liらのソフトウェアから、マイクロアレイとは異なるペプチドアレイの技術的および生物学的特性を考慮し、他の手法では同定されるより多くのペプチドを同定できる解析法が生み出された。Dasらによる本号のPerspectiveでは、ゲノムワイド解析をどのように利用して、タンパク質の不規則領域(disordered region)をコードする保存配列内の機能性モチーフを同定できるかが論じられている(アーカイブのNguyen BaらによるResearch Resource参照のこと)。この解析から、これらの不規則領域内の他の機能をコードする可能性がある、これまでに特性が不明であったモチーフも予測され、これはタンパク質工学において意義をもつものである。

転写反応もまた、複雑で、したがって計算論的解析による恩恵を得られる可能性があるシグナル伝達のアウトプットである。これにより、従来正しく評価されてこなかったシグナル伝達タンパク質同士のつながりが得られるものと考えられる。WexlerらはアーカイブのResearch Articleの中で、Wnt1に対する培養神経前駆細胞の応答をゲノムワイド解析し、Wntシグナル伝達とプログラニューリン(この欠損は前頭側頭型痴呆と関連する)との相互関係を明らかにした。計算論的アプローチはまた、アーカイブのResearch ArticleでParkerらが示しているように、予想外の観察に対する説明をするのにも役立つ(WhittingtonらによるPerspectiveも参照)。ある遺伝子の発現ドメインが広範であることには、転写因子に対する高親和性結合部位が寄与すると予測することができる。しかしParkerらは、広域に発現しているモルフォゲンのヘッジホッグ(Hh)の標的遺伝子のエンハンサーが、転写因子Cubitus interruptus(Ci)に対する低親和性部位をもつ一方、より限定的な発現ドメインをもつHh標的遺伝子はCiに対する高親和性部位をもつことを認めた。計算論的モデル化から、このような発現パターンは、リプレッサー型Ciのエンハンサー部位への協同的結合によって説明できることが示唆された。このモデルは*in vivo*実験により確認された。

Science誌のReviewにおいてMorelliらは、発生期の胚におけるパターン形成を調べるために、実験による測定値と数理的モデル化を組み合わせることの重要性を論じている。筆者らは、実験的に検証できる予測をするモデルの重要性を強調しているが、これはアーカイブの2011 Editorial GuideでYaffeが提起した点でもある。計算論的アプローチに、モデルの検証および実験的に試験された予測値を組み合わせている研究者の皆さんは、その研究成果を是非、本誌に投稿いただきたい。投稿に関する詳細な情報は、以下を参照されたい(<http://stke.sciencemag.org/about/ifora.dtl>)。

Citation : *Sci. Signal.*, 17 April 2012 Vol. 5, Issue 220, p. eg5
[DOI: 10.1126/scisignal.2003112]

Wei Wong^{1*} and John F. Foley^{1*}

^{1*} Associate Editor of *Science Signaling*, American Association for the Advancement of Science, 1200 New York Avenue, N.W., Washington, DC 20005, USA.

内容については細心の注意を払っていますが、情報の正確性、専門性について、発行者はいかなる責任を負うものではありません。正確な情報は必ず原文でご確認ください。

Sci. Signal., 21 August 2012

Vol. 5, Issue 238, p. ra61
[DOI: 10.1126/scisignal.2002946]

Omi は神経炎症を阻害する

Omi Inhibits Neuroinflammation

神経変性疾患であるパーキンソン病の進行はミクログリアの活性化、中枢神経系の在住マクロファージおよび炎症性分子の産生と関連がある。プロテアーゼOmiをコードする遺伝子におけるプロテアーゼ活性を阻害する突然変異は、パーキンソン病と関連があるが、その機序は不明である。Huらは、プロテアーゼ欠損変異体Omiを発現しているマウスのミクログリアでは、野生型マウスのミクログリアと比べてERK1 およびERK2キナーゼおよび転写因子NF- κ Bの活性が亢進しており、このシグナル伝達の亢進により炎症性因子の産生が亢進することを明らかにした。*in vitro*試験の結果、OmiはERK上流のMEK1キナーゼを切断することによりERK活性化を制限した。これらのデータから、OmiはミクログリアにおけるERKシグナル伝達および炎症の内因性阻害因子として作用することが示唆される。

Citation : Q. Hu, B. Li, R. Xu, D. Chen, C. Mu, E. Fei, G. Wang, The Protease Omi Cleaves the Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase MEK1 to Inhibit Microglial Activation. *Sci. Signal.* 5, ra61 (2012).

Sci. Signal., 28 August 2012

Vol. 5, Issue 239, p. ra62
[DOI: 10.1126/scisignal.2002867]

褐色脂肪細胞の形成を制限する

Limiting the Formation of Brown Fat Cells

セカンドメッセンジャーであるサイクリックグアノシンーリン酸(cGMP)は、褐色脂肪細胞の分化に必要である。褐色脂肪細胞は、エネルギーを貯蔵する白色脂肪細胞と異なり、熱を産生することでエネルギーを消散させる。血管拡張因子刺激リン酸化タンパク質(VASP)は、cGMPの下流エフェクターである。Jennissenらは、VASPがcGMP産生を低下させる負のフィードバックループに関与していることを見出した。VASP欠損マウスに由来する褐色および白色前脂肪細胞では、分化の亢進が認められた。さらに、VASP欠損マウスは、寒さへの曝露に対する応答が増大しており(褐色細胞組織機能の増大を示す)、それらのマウスの白色脂肪細胞組織は、白色脂肪細胞が褐色脂肪細胞の特徴を獲得する「褐色化」の証拠を示した。これらの結果から、VASPは、褐色脂肪細胞組織のエネルギー消散活性を刺激し、白色脂肪細胞組織を褐色脂肪細胞様に機能させることで代謝を亢進させるための薬理的標的になり得ることが示唆される。

Citation : K. Jennissen, F. Siegel, M. Liebig-Gonglach, M.-R. Hermann, S. Kipschull, S. van Dooren, W. S. Kunz, R. Fässler, A. Pfeifer, A VASP-Rac-Soluble Guanylyl Cyclase Pathway Controls cGMP Production in Adipocytes. *Sci. Signal.* 5, ra62 (2012).

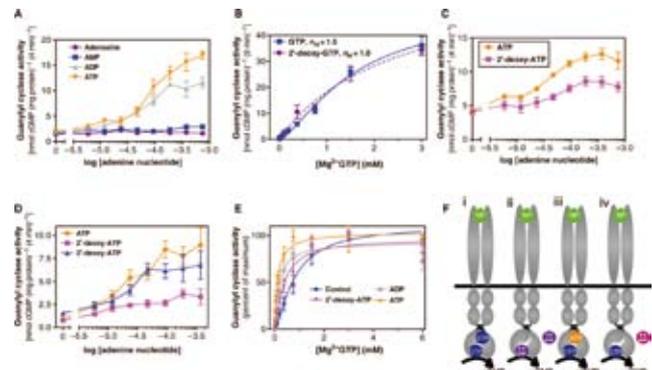
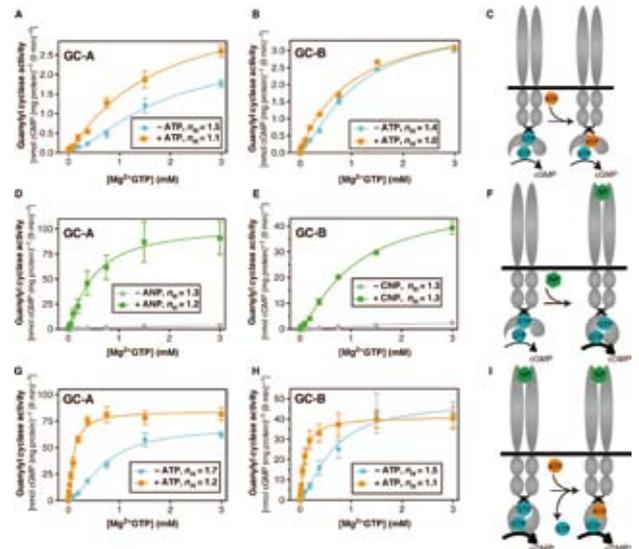
Sci. Signal., 4 September 2012

Vol. 5, Issue 240, p. ra65
[DOI: 10.1126/scisignal.2003253]

ATP はグアニル酸シクラーゼをアロステリックに制御する

ATP Allosterically Regulates Guanylyl Cyclases

アデニル酸シクラーゼ(AC)およびグアニル酸シクラーゼ(GC)は細胞内二次メッセンジャーとして作用するサイクリックヌクレオシドリン酸cAMPおよびcGMPの生成をそれぞれ触媒する。ACおよびGCは各種心血管および代謝疾患への関与が示唆されることから、薬理的標的となる。しかし、それらの触媒部位は保存されているため、選択的アクチベーターおよび阻害剤の開発は困難であった(SeifertおよびBesteによるPerspective参照)。RobinsonおよびPotterは、野生型および変異型GCの酵素解析を通じて、ATPがこれらの酵素のGTP結合触媒部位近くのアロステリック部位と結合すると、GCリガンドに対する活性が亢進することを明らかにした。これらのデータから、GCのアロステリック部位は酵素活性を調節する治療標的となり得ると考えられる。



Citation : J. W. Robinson, L. R. Potter, Guanylyl Cyclases A and B Are Asymmetric Dimers That Are Allosterically Activated by ATP Binding to the Catalytic Domain. *Sci. Signal.* 5, ra65 (2012).

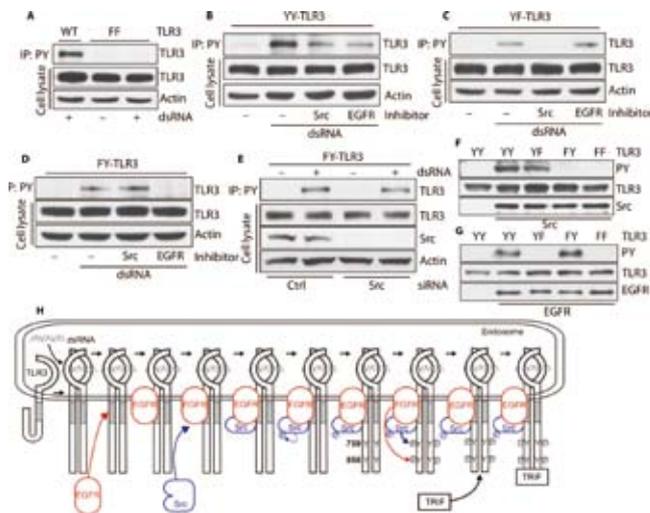
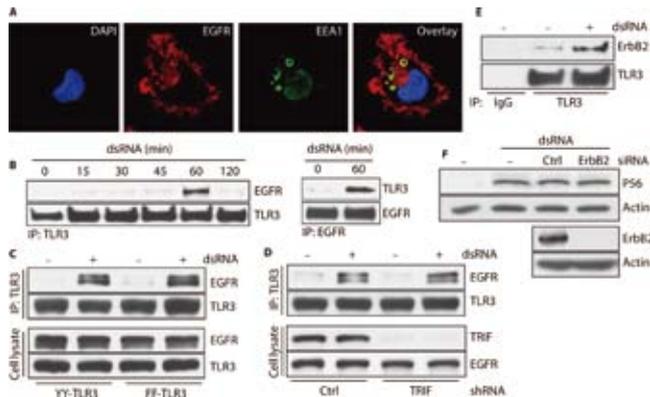
Sci. Signal., 17 July 2012

Vol. 5, Issue 233, p. ra50
[DOI: 10.1126/scisignal.2002581]

増殖因子受容体が損害をもたらす

A Growth Factor Receptor Takes Its Toll

Toll様受容体3 (TLR3) は、ウイルスまたはアポトーシスを起こした細胞によって放出される二本鎖RNA (dsRNA) に対して、自然免疫応答を開始させる。TLR3の活性化には、細胞質ドメインにある2つのチロシン残基のリン酸化が必要である。Yamashitaらは、関与するチロシンキナーゼを同定し、これらのリン酸化事象の時系列を詳細に分析した。dsRNAに応答して、TLR3は、上皮増殖因子受容体ErbB1によってリン酸化された。ErbB1は、リガンド結合に応答して細胞増殖を誘発する受容体チロシンキナーゼである。このリン酸化事象は、チロシンキナーゼSrcによる別の部位でのTLR3のリン酸化を誘導するために必要であった。EGFRを欠損する細胞、またはEGFR阻害薬で処理した細胞においては、TLR3を介する抗ウイルス応答が障害された。これらの結果から、TLR3を介する抗ウイルス応答には、細胞増殖の調節に確立した役割をもつチロシンキナーゼが必要であることが、示唆される。



Citation : M. Yamashita, S. Chattopadhyay, V. Fensterl, P. Saikia, J. L. Wetzel, G. C. Sen, Epidermal Growth Factor Receptor Is Essential for Toll-Like Receptor 3 Signaling. *Sci. Signal.* 5, ra50 (2012).

Sci. Signal., 24 July 2012

Vol. 5, Issue 234, p. ra52
[DOI: 10.1126/scisignal.2002918]

心臓を放射線から守る

Keeping the Heart Safe from Radiation

心臓の筋肉部分を構成する細胞である心筋は、通常、活発には分裂していない。そのため、急速に分裂するがん細胞の除去を目的とした放射線治療が心疾患を引き起こすことを意外に思う人もいるだろう。しかし、放射線関連の心疾患は放射線治療による臨床的に重要な長期の副作用である。転写因子p53は放射線や他のDNA損傷ストレスに応答して活性化されるが、それが放射線関連の心疾患を促進させるのか減弱させるのかは不明である。Leeらは、血管の内側を覆う細胞である内皮細胞のp53を欠損させたマウスを作製した。これらのマウスに全心臓照射を行うと、心臓血管系に損傷をきたし、心筋の虚血（血流不全）が引き起こされ、最終的には心不全に至った。正常細胞を放射線治療の影響から保護するp53阻害薬は、放射線治療の治療可能比を改善するための手法として提唱されているが、今回のデータは、放射線治療とp53阻害薬の組み合わせが実際には心外傷のリスクを上昇させるかもしれないことを示唆している。

Citation : C.-L. Lee, E. J. Moding, K. C. Cuneo, Y. Li, J. M. Sullivan, L. Mao, I. Washington, L. B. Jeffords, R. C. Rodrigues, Y. Ma, S. Das, C. D. Kontos, Y. Kim, H. A. Rockman, D. G. Kirsch, p53 Functions in Endothelial Cells to Prevent Radiation-Induced Myocardial Injury in Mice. *Sci. Signal.* 5, ra52 (2012).

Sci. Signal., 31 July 2012

Vol. 5, Issue 235, p. ra55
[DOI: 10.1126/scisignal.2002734]

シスとトランスのRETシグナル伝達

RET Signaling in Cis and Trans

腸（消化管）器官の発生には、さまざまな胚葉から組織が協調的に成長する必要がある。受容体チロシンキナーゼRETのリガンドは、さまざまな組織で用いられ、異なる発生上のエンドポイントを制御することが、証拠によって示唆されている。リンパ組織イニシエーター（LTin）細胞は、粘膜免疫に重要な腸の二次リンパ器官であるパイエル板（PP）の初期発生に、機能すると考えられる。リンパ組織を神経支配する（enervates）腸神経系の形成は、神経堤細胞と腸壁の間質細胞との相互作用に依存する。RETシグナル伝達は、同一細胞内で（シスで）リガンドに結合する共受容体の存在を必要とする。あるいは、RET共受容体が細胞から切断され、トランスのRETシグナル伝達が生じる可能性も考えられるが、そのようなシグナル伝達の生理学的意義は不明である。Patelらは、マウスにおいてリンパ組織の形態形成を検討し、腸神経組織の発生はシスのRETシグナル伝達に依存する一方、LTin細胞の集合とリンパ組織の発生は、トランスのRETシグナル伝達によって推進され、RET共受容体およびリガンドの局所的な利用可能性に依存することを見出した。

Citation : A. Patel, N. Harker, L. Moreira-Santos, M. Ferreira, K. Alden, J. Timmis, K. Foster, A. Garefalaki, P. Pachnis, P. Andrews, H. Enomoto, J. Milbrandt, V. Pachnis, M. C. Coles, D. Kioussis, H. Veiga-Fernandes, Differential RET Signaling Pathways Drive Development of the Enteric Lymphoid and Nervous Systems. *Sci. Signal.* 5, ra55 (2012).

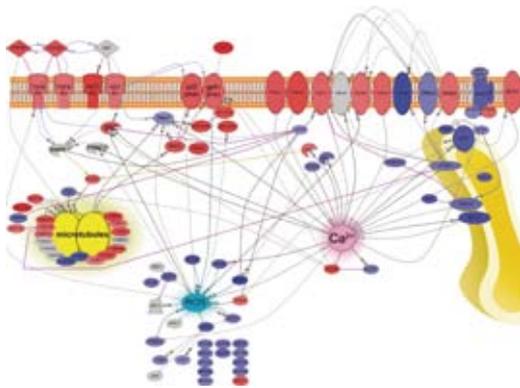
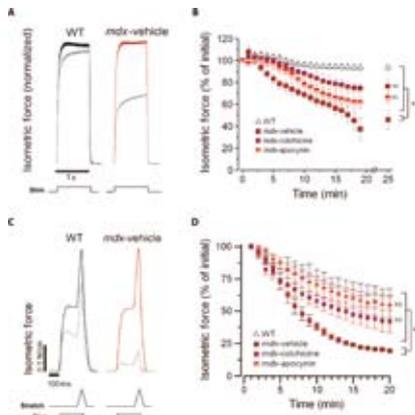
Sci. Signal., 7 August 2012

Vol. 5, Issue 236, p. ra56
[DOI: 10.1126/scisignal.2002829]

微小管と筋機能障害

Microtubules and Muscle Dysfunction

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) は、進行性で最終的に致死性の遺伝性筋変性疾患であり、微小管結合タンパク質ジストロフィンの欠損に起因する。DMDの筋肉では、Ca²⁺流入の増加および活性酸素種 (ROS) 産生の増大が検出されているが、これらの細胞イベントが、微小管ネットワークおよびDMDの病理とどのように結びついているかは不明である。Khairallahらは、DMDのモデルであるマウス (*mdx*マウス) を使用し、成体*mdx*マウス筋肉の適度な伸展は、機械的情報変換要素として、高密度の微小管ネットワークを介してNADPHオキシダーゼ2 (NOX2) によるROS産生を刺激するが、野生型または若齢*mdx*マウスの筋肉ではそうではないことを明らかにした。X-ROSとして知られるこの経路は、伸展刺激活性化チャンネルを介してCa²⁺流入を引き起こした。成体*mdx*筋では、微小管ネットワークの密度を低下させる、あるいはNOX2を阻害する処理により、Ca²⁺流入、X-ROS産生、および収縮誘発性の筋損傷が減少した。若齢*mdx*筋では、微小管密度を増加させる処理により、X-ROS産生が増大した。トランスクリプトーム解析により、ヒトDMD骨格筋において、X-ROS関連遺伝子の発現が増加していることが明らかになったことから、微小管密度を低下させる、あるいはNOX2活性を遮断する薬物がDMDの進行を遅延する可能性があることが示唆される。



Citation : R. J. Khairallah, G. Shi, F. Sbrana, B. L. Prosser, C. Borroto, M. J. Mazaitis, E. P. Hoffman, A. Mahurkar, F. Sachs, Y. Sun, Y.-W. Chen, R. Raiteri, W. J. Lederer, S. G. Dorsey, C. W. Ward, Microtubules Underlie Dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy. *Sci. Signal.* 5, ra56 (2012).

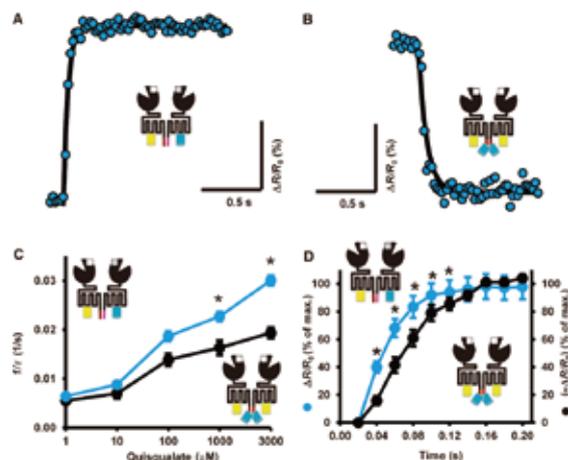
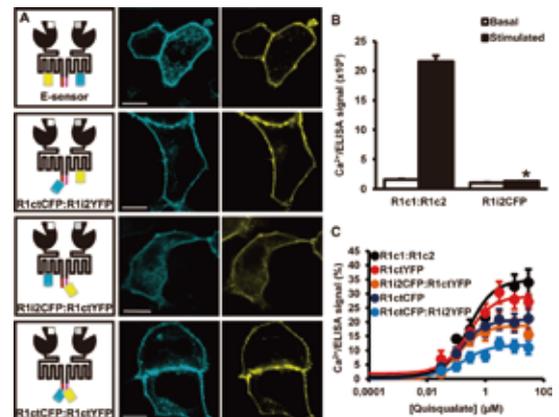
Sci. Signal., 14 August 2012

Vol. 5, Issue 237, p. ra59
[DOI: 10.1126/scisignal.2002720]

GPCRの活性化を可視化する

Visualizing Activation of a GPCR

Gタンパク質共役受容体 (GPCR) は単量体または二量体として機能でき、GPCRによる活性化とシグナル伝達は立体構造の変化を通じて生じる。Hlavackovaらは、代謝型グルタミン酸受容体1 (mGluR1) のC末端に蛍光タンパク質とエピトープタグを導入し、遺伝子操作して、二量体GPCRの活性化に伴うサブユニット間およびサブユニット内の立体構造変化の解析に役立つキメラタンパク質を作製した。サブユニット内の再配置は、同じサブユニット内にあるフルオロフォア間の蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) の低下を引き起こし、サブユニット間の再配置は、異なるサブユニット上にあるフルオロフォア間のFRETの上昇を引き起こした。動態解析では、サブユニット間の再配置がサブユニット内の再配置よりも速く生じることが示された。さらに、各二量体で活性型の立体構造をとるサブユニットは1つのみであった。このように、二量体GPCRでは、リガンドが結合すると、最初にサブユニット間の移動が生じたあと、サブユニット内の立体構造変化が生じ、それによって1つのサブユニットが活性状態になる。



Citation : V. Hlavackova, U. Zabel, D. Frankova, J. Bätz, C. Hoffmann, L. Prezeau, J.-P. Pin, J. Blahos, M. J. Lohse, Sequential Inter- and Intrasubunit Rearrangements During Activation of Dimeric Metabotropic Glutamate Receptor 1. *Sci. Signal.* 5, ra59 (2012).



学会セミナー情報

第 35 回日本分子生物学会年会にて
バイオテクノロジーセミナー(ランチョンセミナー)を
開催いたします!

日時: 2012年12月13日(木) 12:00~13:00
会場: 第3会場 [福岡国際会議場 4F (401~403)]

講演タイトル

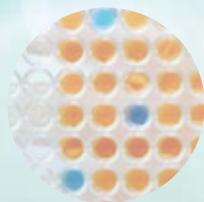
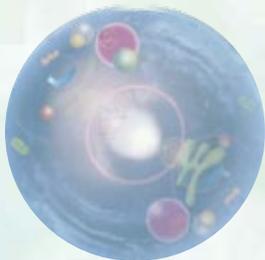
**Methods for quantitative measurement
of proteostasis in life science research**

~タンパク質を科学する、プロテオスタシス研究へのアプローチ~

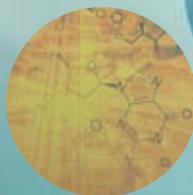
お問合せ: コスモ・バイオ株式会社 製品情報部 セミナー事務局
TEL: 03-5632-9622 email: seminar@cosmobio.co.jp

皆様のお越しをお待ち申し上げます。

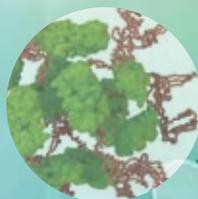
セルベース
アッセイ



イムノアッセイ

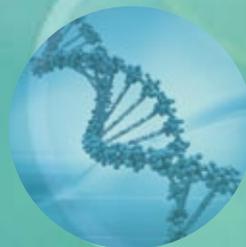
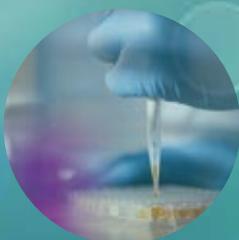


生理活性物質



プロテオスタシス
& エピジェネティクス

受託サービス



ゲノミクス

INTEGRATED SOLUTIONS FOR IMPROVING HUMAN HEALTH

ライフサイエンス研究に貢献する
トータルソリューション

Enzo Life Sciences, Inc. メーカー略号: ENZ

コスモ・バイオはエンゾ・ライフサイエンス社と世界的に提携しています
下記のお馴染みのブランド製品はコスモ・バイオが責任をもってお届けいたします

ALEXIS[®] assay designs[®]

BIOMOL[®]
INTERNATIONAL

Stressgen[®]



人と科学のステキな未来へ
コスモ・バイオ株式会社

お問い合わせ TEL: (03)5632-9610
URL: <http://www.cosmobio.co.jp/>

抗原不要!

ターゲットのDNA配列情報のみでOK!

ICANtibodies™

inCellart

DNA免疫による 抗体作製受託サービス

InCellArt社の最先端技術を用いれば、ターゲットタンパク質のAccession No. 情報だけで、作製困難なターゲットに対する機能的な抗体を作製できます。従来の抗体作製で必要だった、リコンビナント抗原やペプチドの調製が必要ありません。

抗体作製困難な
ターゲット
(膜タンパク質等)
に有効!

WBのみならず、
IHC、pull-down assay、
FACS、ELISAなど

幅広い
アプリケーションに
有効!

作製例

- ・膜タンパク質やチャンネル抗体
- ・抗ウイルス中和抗体
- ・分泌抗原に対する抗体
- ・グリコシル化抗原を認識する機能抗体
- ・細胞内抗原に対する抗体
- ・アイソフォームを識別できる抗体
- ・抗原リン酸化の状態を識別できる抗体

リコンビナントタンパク質を
合成し、
抗原とする抗体作製よりも
大幅に時間を
節約

学会セミナー情報

第35回日本分子生物学会年会にて

バイオテクノロジーセミナー(ランチョンセミナー)を
開催いたします!

日時: 2012年12月14日(金) 12:00~13:00
会場: 第3会場 [福岡国際会議場4F(401~403)]

講演タイトル

ICANtibodies™ An innovative antibody discovery service
via breakthrough Nanotaxi

ナノタクシーを利用したDNA免疫による抗体作製受託サービス

お問合せ: コスモ・バイオ株式会社 製品情報部 セミナー事務局
TEL: 03-5632-9622 email: seminar@cosmobio.co.jp

皆様のお越しをお待ち申し上げます。



人と科学のステキな未来へ
コスモ・バイオ株式会社

お問い合わせ TEL: (03)5632-9610
URL: <http://www.cosmobio.co.jp/>