

Science Signaling 日本語版ダイジェスト vol.8

S • 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

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関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*』の情報源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。
- **コミュニティーセクション**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

Focus Issue : 将来を見越して過去を見つめる

Focus Issue: Looking Ahead to the Past

Michael B. Yaffe^{1,2*}



過去を懐かしむのは、20世紀初頭のフランス小説の登場人物に似つかわしいトピックのひとつである。だが、過去を見つめ直すことで、現代生物学における重要な取り組みの特徴を明らかにすることに重点の置かれる時代が来ると予想する人は、なかなかいない。一方で、非コードDNAの発見やシグナル伝達と古典的代謝の新たな関係の発見といった最近の出来事を受けて、私は、今まさにその時代を迎えている、という思いを強めている。私の大学院生時代には、代謝化学や代謝経路に限って言えば、代謝は「すでによく研究された古い」題材のように思われた。実際は、制御の枝葉末節にいくつか完全には解明されていない点があり、代謝酵素をコードする遺伝子の分子特性や制御の大部分は未解明であった。しかし、代謝の教科書の見解は、基本的には、学期ごとに若き生物学者と化学者のまっさらな石板に写し刻まれる岩面彫刻のようであった。RNAに関する理解についても同じことが言えよう。スプライシングや転写の詳細にはいくつか不明点もあったが、われわれは、ヌクレオチド配列からアミノ酸配列への情報転換に際してRNAが果たす情報媒体としての機能と構造の骨組みとしての機能の両方について、自分たちは正確に把握している、と考えていた。ところが、その両方についての認識に、25年後、どれほどの誤りがみられるかを、一体誰が予測できたのだろうか？

対照的に、ヒト遺伝子全体（イントロンとエクソン）の配列決定のような他の科学的取り組みは、実験という名の体罰に飢えている者のみが追求する望みの薄い課題であった。一流の学生や博士研究員なら、ひょっとしたら、1週間に500塩基を解読できたかもしれないが、通常、博士論文になるのはせいぜい20～50kBまでのゲノム解読で、プロモーター領域を含む場合はなおさらだった。「プロモーターたたき」が盛んだったあの時代に、25年後は、代謝経路の複雑さとRNAの機能の理解に苦戦する一方で、ヒトの全ゲノム解読はルーティン作業になり、注文に応じて実施され、1～2週間以内で解読でき、十分なお金さえあれば誰でも注文できる、と言う人がいたとしても、信じてもらえずに笑われたことだろう。いや、それどころか、代謝やRNAが仲介するイベントの複雑さに対するわれわれの無知ぶりは、実際には拡大しつつあるように思われる。

思うに、ここから得られる教訓は、基礎生物学の理解と技術上の制約を混同してはならない、ということだろう。DNA配列決定の根底にある基本概念は、科学的には、あの「暗黒時代」にすでに完成されていた。不可能に思えることをありふれたことに変えるには、残る課題は大規模での実施に必要な技術のみであった。対照的に、他の領域の技術が進歩するにつれ、多くの基礎生物学的な過程に関するわれわれの根本的理解は完全ではないことが、明らかになった。これらの新技術をよく研究された古い領域に適用することによって新たに生まれくる発見は注目に値する。共通の代謝酵素にみられる癌に誘導された変化や変異が発癌の初期段階に寄与する異常な代謝産物を生むのかもしれない、あるいは、発牛生物学、組織パターン形成、癌の多くはタンパク質を全くコードし

ないRNAによって調節されているのかもしれない。そう疑うのに十分な予知能力を備えた人はほとんどいなかった。次に来る可能性のある一見不可能に思えることとは、一体何だろうか？

文学は、有用なガイドとしての役割を果たす。チャールズ・ラトウィッツ・ドジスン（作家ルイス・キャロルとしても知られる数学者）の『鏡の国のアリス』のなかで、白の女王はアリスに「時々私は、朝食の前に、実現不可能に思えることを6つも考えるのよ」と語っている。この台詞は、まるで、生物学の世界に住むわれわれのための有用なマントラのように聞こえてくる。馬鹿げた誤りを犯すリスクを覚悟して、私も、過去には「実現不可能なこと」に見えたが、この先は活気ある新領域として浮上するかもしれないシグナル伝達関連の研究分野を3つ予測してみよう。(1) 進化的に古い自然免疫シグナル伝達が果たす役割を拡張するような発見がなされるだろう。血液凝固カスケードとその補足システムに関する自分たちの理解が全くの誤りであること。そしてこれらのシステムは単なる止血よりも遥かに多くの役割を果たし、微生物を扱う際の助けとなることが発見されるだろう。(2) 分化、細胞周期調節、損傷応答に関与する、シグナル伝達に依存した遺伝子発現の主要な制御機構として、シグナル伝達に依存した個々のmRNAの翻訳調節が発見され、「第2の遺伝子コード」として受け入れられるだろう。(3) 病原性のウイルス、細菌、原生動物の主要な病原機構が宿主の特定の代謝経路の再配置に関与することが発見されるだろう。私の予想が実際とどれほどかけ離れたものであるかは、未来にならなければわからない。しかし、白の女王の言う通り、「後ろを振り返ることにしか使われない記憶は、お粗末な記憶」だと言えよう。

Citation : *Sci. Signal.*, 7 September 2010 Vol. 3, Issue 138, p. eg7
[DOI: 10.1126/scisignal.3138eg7]

Michael B. Yaffe

1 Chief Scientific Editor of *Science Signaling*, American Association for the Advancement of Science, 1200 New York Avenue, N.W., Washington, DC 20005, USA.

2 Koch Institute for Integrative Cancer Research, Departments of Biology and Biological Engineering, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139, USA.

* Corresponding author. E-mail: myaffe@aaas.org

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., 3 August 2010

Vol. 3, Issue 133, p. ra58
[DOI: 10.1126/scisignal.2001180]

ウイルスの腫瘍増殖経路

A Viral Pathway to Tumor Development

潜在型で広く分布しているヒトヘルペスウイルスであるヒトサイトメガロウイルス (HCMV) は、免疫力が低下した宿主における病的プロセスと関連があり、膠芽腫を含む各種癌の発現への関与が示唆されている。HCMV はケモカイン受容体と類似しており、細胞増殖と関連のあるシグナル伝達経路を構成的に活性化する G タンパク質共役受容体 US28 をコードする。Slinger らは培養細胞中に US28 を発現させ、その腫瘍増殖促進機序を探った。彼らは、US28 が血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) およびサイトカインであるインターロイキン-6 (IL-6) の産生および分泌を刺激することを示し、US28 が IL-6 依存性 JAK1-STAT3 軸活性化を介して細胞増殖を促進するシグナル伝達経路を明らかにした。IL-6 はそれ自体が STAT3 の標的であることから、著者らは、US28 依存性 IL-6 産生および分泌およびその結果生じるオートクリンおよびパラクリン STAT3 の活性化が、感染および隣接細胞の増殖を促進する正のフィードバックループを確立させると提唱した。ヒト膠芽腫組織を分析した結果、血管内皮細胞中に US28 および活性化 STAT3 が認められ、US28 が腫瘍の血管新生に関与していることが示唆された。

Citation : E. Slinger, D. Maussang, A. Schreiber, M. Siderius, A. Rahbar, A. Fraile-Ramos, S. A. Lira, C. Söderberg-Nauclér, M. J. Smit, HCMV-Encoded Chemokine Receptor US28 Mediates Proliferative Signaling Through the IL-6-STAT3 Axis. *Sci. Signal.* 3, ra58 (2010).

Sci. Signal., 3 August 2010

Vol. 3, Issue 133, p. ra59
[DOI: 10.1126/scisignal.2000976]

酸化のフィードバック

Oxidative Feedback

活性酸素種 (ROS) は細胞性呼吸の不要な副産物として生成され、組織損傷をきたすなどの悪影響を及ぼす。とはいえ ROS には有益な用途もあり、例えば、食細胞による病原体の分解に働いている。さらに ROS は T 細胞受容体 (TCR) の反応も亢進するが、ROS がどこに由来するのか、また T 細胞において ROS はどのような機序でシグナル伝達を調節しているのかは不明である。Kwon らは、ヒト CD4⁺T 細胞における TCR の刺激が、Ca²⁺ 依存性非食細胞の NADPH オキシダーゼである Duox1 を活性化し、TCR 近位キナーゼ依存性に ROS を生成させることを明らかにした。ROS は、ZAP-70 と呼ばれる重要な TCR 依存性キナーゼの不活性化を阻害することで、ポジティブフィードバックループ中に TCR シグナル伝達を促していた。Duox1 をノックダウンしたとき、TCR の下流でのシグナル伝達とサイトカインの生成が阻害された。B 細胞に対する ROS の作用を検討した他の研究と合わせ、これらのデータは、免疫系の非食細胞において ROS が機能的に重要であることを示唆している。

Citation : J. Kwon, K. E. Shatynski, H. Chen, S. Morand, X. de Deken, F. Miot, T. L. Leto, M. S. Williams, The Nonphagocytic NADPH Oxidase Duox1 Mediates a Positive Feedback Loop During T Cell Receptor Signaling. *Sci. Signal.* 3, ra59 (2010).

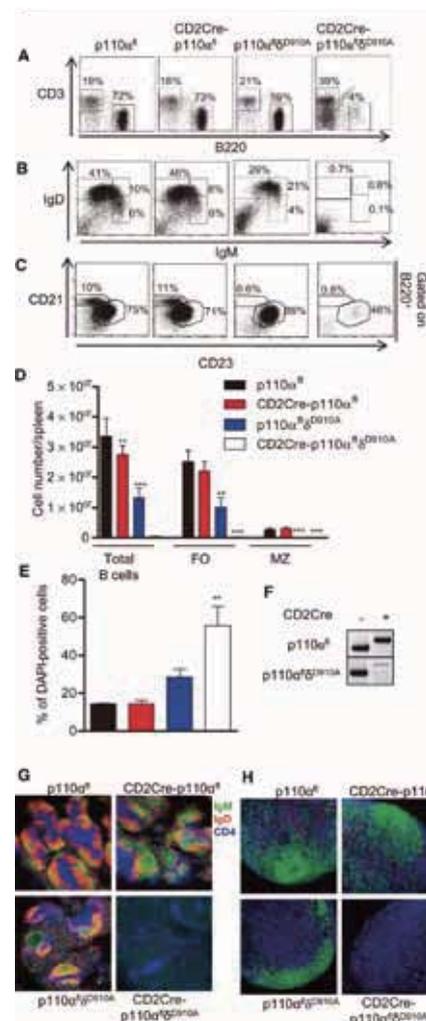
Sci. Signal., 10 August 2010

Vol. 3, Issue 134, p. ra60
[DOI: 10.1126/scisignal.2001104]

相対的重要性

Relative Importance

B 細胞受容体 (BCR) シグナル伝達は、B 細胞の発生および生存、ならびに抗原に対する反応を促進する。脂質キナーゼのホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (PI3K) ファミリーは、BCR シグナル伝達を仲介する。PI3K の p110 δ アイソフォームは、抗原依存性の BCR シグナル伝達に必要なものであるが、その欠失は骨髄における B 細胞発生には影響を与えない。Ramadani らは、マウスにおいて、個々の PI3K アイソフォームが欠失しても、初期 B 細胞発生は阻害されないが、p110 δ と p110 α の両方が欠失すると、B 細胞発生に必要な、抗原と無関係の、いわゆる持続性の BCR シグナル伝達が阻害されることを見出した。対照的に、抗原依存性シグナル伝達には p110 δ が必要であった。Limon および Fruman が Perspective 記事で論じているように、p110 α にこの役割が発見されたことから、p110 δ 単独ではなく、p110 α と p110 δ の複合阻害が、慢性活性化 BCR シグナル伝達に関与する B 細胞腫瘍を標的とする治療としてより有効であることを示唆している。



Citation : F. Ramadani, D. J. Bolland, F. Garçon, J. L. Emery, B. Vanhaesebroeck, A. E. Corcoran, K. Okkenhaug, The PI3K Isoforms p110 δ and p110 α Are Essential for Pre-B Cell Receptor Signaling and B Cell Development. *Sci. Signal.* 3, ra60 (2010).

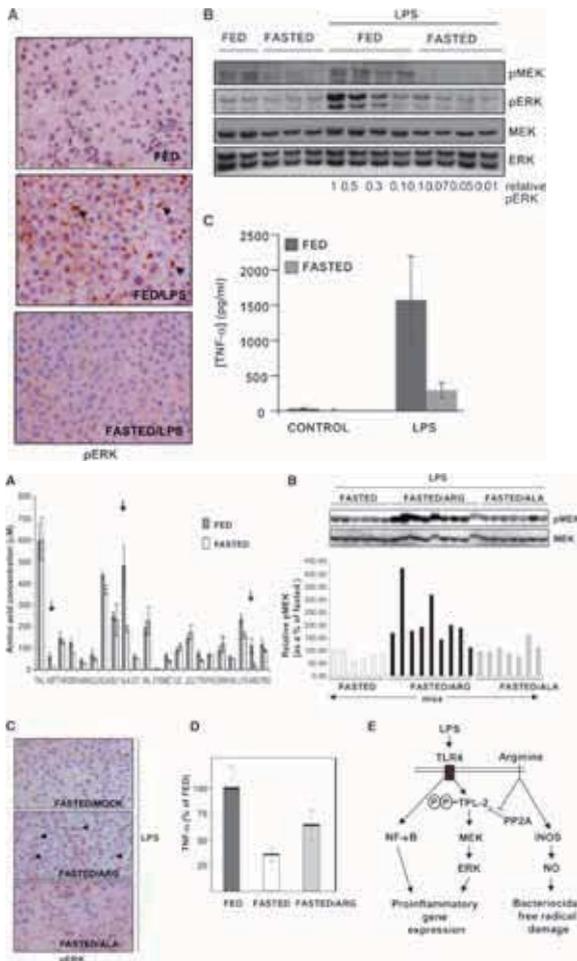
Sci. Signal., 17 August 2010

Vol. 3, Issue 135, p. ra61
[DOI: 10.1126/scisignal.2000934]

応答に給餌する

Feeding a Response

栄養状態不良時の免疫応答低下は臨床的に重要である。アルギニンは活性化マクロファージにおける抗菌化合物の窒素酸化物 (NO) 産生の基質となるアミノ酸である。NO 産生は自然免疫応答の重要な部分であり、宿主の感染抵抗性にはアルギニンの利用が欠かせない (Morris の Perspective 参照)。Mieulet らはマウスを用いて栄養状態と免疫応答の関係を検討し、飢餓マウスは細菌性リポ多糖 (LPS) に応答した腫瘍壊死因子 α (TNF- α) の産生が摂餌マウスに比べて少ないことを明らかにした。培養飢餓マクロファージを用いた実験では、TNF- α 産生が低下すると細胞外シグナル制御キナーゼ 1 (ERK1) および ERK2 の活性不全が生じ、TNF- α 応答はアルギニン補充培地によって回復した。アルギニン濃度の低下は ERK 活性化に必要な TPL-2 キナーゼの脱リン酸化および不活化を誘発した。最後に、飢餓マウスにアルギニンを投与すると、LPS に対する応答不全が回復した。これらのデータを合わせると、アルギニンは、自然免疫応答において基質としてだけでなく制御分子としても機能し得ると考えられる。ヒトの免疫応答に対するアルギニンその他の栄養素の影響に対する関心が高まるであろう。



Citation : V. Mieulet, L. Yan, C. Choisy, K. Sully, J. Procter, A. Kouroumalis, S. Krywawych, M. Pende, S. C. Ley, C. Moinard, R. F. Lamb, TPL-2-Mediated Activation of MAPK Downstream of TLR4 Signaling Is Coupled to Arginine Availability. *Sci. Signal.* 3, ra61 (2010).

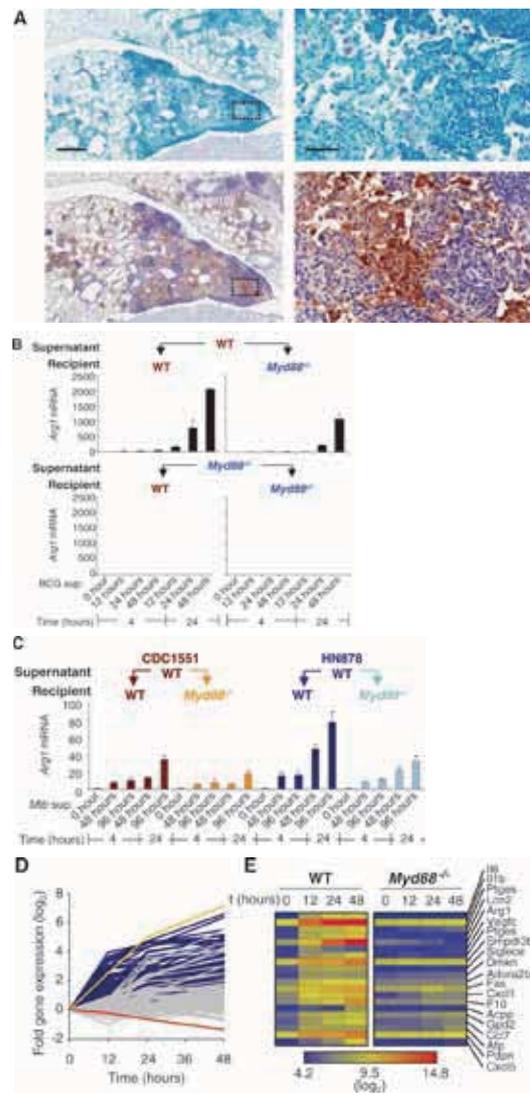
Sci. Signal., 17 August 2010

Vol. 3, Issue 135, p. ra62
[DOI: 10.1126/scisignal.2000955]

抑制の伝播

Spreading Suppression

感染に対する免疫系の最初期の反応に不可欠な要素であるアミノ酸のアルギニンは、マクロファージにおいて抗菌性化合物 NO を産生する誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) の基質である。感染したマクロファージでは、マイコバクテリアが、Toll 様受容体のアダプタータンパク質である MyD88 に依存した経路を刺激し、アルギニンを分解する酵素 Arg1 の産生を増加させ、NO の供給源を除去することによって免疫応答を弱める (Morris による Perspective 参照)。Qualls らは、感染細胞において Arg1 を発現させるように自己分泌様式で作用するサイトカインの産生に、MyD88 が必要であることを示した。しかし、これらのサイトカインは感染していないマクロファージにも作用し、それにより感染の非存在下で NO 産生能を抑制した。in vivo でこのような抑制状態の発生によって、感染の伝播が可能になると考えられる。



Citation : J. E. Qualls, G. Neale, A. M. Smith, M.-S. Koo, A. A. DeFreitas, H. Zhang, G. Kaplan, S. S. Watowich, P. J. Murray, Arginine Usage in Mycobacteria-Infected Macrophages Depends on Autocrine-Paracrine Cytokine Signaling. *Sci. Signal.* 3, ra62 (2010).

マルチゲル® II プレキャストゲル

豊富なバンドが得られます。

シヤープなバンドが得られます。

豊富なバンド領域までしっかりと泳動。

豊富なバンド領域までしっかりと泳動。

プレキャストゲル

メーカー略号：DCB

マルチゲル® II ミニ

グラジェントゲル 均一ゲル ナローレンジゲル の3タイプ

ゲルサイズ (mm) : 85(W)x90(L)x0.9(t)
プレート外寸 (mm) : 100(W)x100(L)x3.1(t)
希望販売価格 : 9,800円/5枚



マルチゲル® II ミッド・ラージ

ミッド /	ラージ /
ゲルサイズ (mm) : 144(W)x145(L)x0.9(t)	184(W)x185(L)x0.9(t)
プレート外寸 (mm) : 160(W)x160(L)x5.1(t)	200(W)x200(L)x5.1(t)
希望販売価格 : 22,000円/5枚	33,000円/5枚

オーダーメイドゲルもあります！

詳細は、

お問い合わせ
TEL: (03)5632-9610

URL: <http://www.cosmobio.co.jp/>



人と科学のステキな未来へ

コスモ・バイオ株式会社



高品質の抗体
お探しですか？

RabMAb®

ウサギモノクローナル抗体
1900 品種以上の品揃え



RabMAb®なら
見つかります！

エピトミクス社の製品は、
コスモ・バイオがお届けいたします。

EPITOMICS, INC. メーカー略号：EPT

EPITOMICS®
The Rabbit Monoclonal Company
www.epitomics.com

DyLight® is a trademark of Thermo Fisher Scientific Inc. and its subsidiaries.



人と科学のステキな未来へ
コスモ・バイオ株式会社