

Science Signaling 日本語版ダイジェスト vol.14

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7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 : TOR シグナル伝達、2つ

Focus Issue: TOR Signaling, a Tale of Two Complexes

Nancy R. Gough*1

TORキナーゼは、2つの異なるタンパク質複合体、ラパマイシン標的 (TOR) 複合体1 (TORC1) およびTOR複合体2 (TORC2) との結合を介して、細胞増殖と細胞周期、増殖因子および栄養素を調整する。相互接続されたTORシグナル伝達ネットワークは老化、幹細胞再生、細胞運命特定および発がんなど、各種生理学的かつ病態生理学的状態に關与しているため、この系の詳細を理解することでより健康に長生きできる新たな方法が解明できるかもしれない。本号では、2009年にScience Signalingでこの題材を扱って以来、報告されてきたTORシグナル伝達に関する研究について概説する。ラパマイシン標的 (TOR) キナーゼは、2つの異なるタンパク質複合体、TOR複合体1 (TORC1) およびTOR複合体2 (TORC2) との結合を介して、相互接続された2つのシグナル伝達ネットワークに關与している。TORC1とTORC2は異なる上流調節入力と異なる下流エフェクターを有するが、それらの活性を合わせると、細胞増殖と細胞周期、増殖因子および栄養素を連係させることができる。TORシグナル伝達は細胞代謝および細胞骨格の調節を介して、老化、がんおよび神経変性疾患に關与する病理学的プロセスに寄与するため、TORネットワークを理解することが臨床的に重要である。実際、ラパマイシンやその誘導体などmTORC1に特異的な薬剤や、TORKinibなどいずれかのTOR複合体を阻害する薬剤など、TORを標的とする各種薬剤が、現在臨床的に利用されているか臨床適応のために研究されている。

TORC1およびTORC2の経路を解明し、TORシグナル伝達と小胞体 (ER) ストレスや自食作用などその他の細胞調節系の関係を明らかにするために、TORC2経路を特異的に操作するための薬理的ツールの制限、TORC1経路内のフィードバックループの存在、TORC2からTORC1経路の上流調節因子への正の入力などいくつかの課題がある。1つの方法は酵母などのモデル生物の利用である。酵母は、TOR経路を切断し、それが他の細胞調節系とどのように統合されているかを理解するための強力なモデルである。酵母にはそれぞれTORC1およびTORC2複合体で機能する、2つのTORタンパク質Tor1およびTor2がある。Cardonら (ArchivesのResearch Article) は、タンパク質キナーゼのPASKファミリーおよび酵母によるTORC2活性喪失の代償を媒介する代謝酵素Ugp1が關与する分裂酵母の経路について報告している。Shiozakiは、ArchivesのResearch Articleで、分裂酵母細胞増殖がどのようにTORおよびストレス活性化MAPK (マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ) 経路の統合を介して細胞分裂と連係しているかに注目している。

TORC1経路については、TORC2経路よりも詳細がわかっている。TORC1は栄養素 (特にアミノ酸) およびインスリンなどの増殖因子によって活性化される。アミノ酸はRagulator-Rag複合体およびホスホリパーゼD1によるTORC1のリソソーム膜への転移を含むプロセスを介して、TORC1を刺激する (本号のWiczerおよびThomasによるPerspective参照)。インスリンは、アダプターインスリン受容体基質 (IRS) ホスホイノシチド3-キナーゼ (PI3K) の活性化を介して、TORC1を刺激する。PI3Kは、ホスホイノシチド依存キナーゼを活性化することにより、Aktキナーゼを活性化するホスファチジルイノシトール3,4,5-三リン酸 (PIP₃) を産生する。Aktは、結節性硬化症1/2 (TSC1/TSC2) からなる二量体を阻害し、ゲアノシン・トリホスファターゼRhebの抑制を軽減することによりRhebがTORC1活性を刺激できるようにする。TORC1の下流標的にはp70リソソームタンパク質S6キナーゼ (p70S6K)、翻訳開始調節因子4E結合タンパク質 (4E-BP)、プロリンリッチAkt基質PRAS40などがある (インスリンシグナル伝達経路参照)。この系には少なくとも2つのフィードバックループが存在し、TORC1



によるPRAS40のリン酸化はその阻害を軽減することにより、正のフィードバック機構として働き、p70S6KによるIRSのリン酸化はIRSを不安定化させることにより、PI3Kを介するTORC1の活性化を阻害することにより、負のフィードバック機構として働く。TORC2の上流調節因子については議論の的であり、その調節モデルがいくつか提唱されている。両経路の研究を複雑にしているのはTORC2からAktへの接続で、TORC2のリン酸化はAkt活性を亢進することによりTORC1の活性化を促進する。

本号において、Dalle Pezzeら (FingarおよびInokiによるPerspective参照) は、哺乳類細胞のTORC2経路として提唱されている各種ネットワーク構造に計算と実験を統合した手法を用いて、mTORC1活性化を媒介する経路の各種構成要素とは独立したインスリン受容体から哺乳類TORC2 (mTORC2) までの特徴的なPI3K依存経路を提唱した。アセチル化およびHDACファミリーの酵素によるこのような修飾の栄養応答性拮抗は、mTORC2活性の調節に関与することが示唆されている (Foleyの2012年Editors' Choice参照)。アセチル化はTORC2経路に限らない。Kuoら (ArchivesのResearch Article) は、TSC2についてもアセチル化を報告しており、この翻訳後修飾はTSC2を安定化することにより、TORC1活性を阻害する。タンパク質翻訳およびTORC1活性を制御する調節機構に関する多くの洞察があるにもかかわらず、タンパク質合成を制御するその他の機序およびキナーゼは今も次々と見つめている。ポッドキャストで論じられているように (ArchivesのHuらによるResearch Article参照)、Glassらは、萎縮を促進する状態において、MNK2キナーゼが、骨格筋におけるタンパク質合成経路の調節に負の役割を果たしていることを明らかにした。タンパク質合成機序の阻害には、mTORとのキナーゼ非依存性相互作用と、真核生物翻訳開始因子4G (eIF4G) のリン酸化の減少を惹起する経路で機能する別のキナーゼであるセリン-アルギニンリッチタンパク質キナーゼ (SRPK) のキナーゼ依存性調節に関与していた。Mounirら (ArchivesのResearch Article) は、タンパク質合成機構を阻害する別のキナーゼである小胞体 (ER) タンパク質キナーゼを同定した。PERK活性およびeIF2 α のリン酸化はAktまたはERストレスまたは酸化ストレスによって阻害された。PERK-eIF2 α 経路の不活化により、腫瘍細胞はPI3K-Aktシグナル伝達阻害後、死滅しやすくなった。このように、PI3K-Aktシグナル伝達はTORC1活性化を介してだけでなく、PERK-eIF2 α 経路の阻害を介してもタンパク質合成を促進し得る。PERK-eIF2 α 経路を標的とすることによって、PI3K-Aktシグナル伝達を標的とするがん治療の有効性が改善されると考えられる。

1970年代後半にラパマイシンが免疫抑制剤となることが発見されて以来、がんおよび老化や他剤の副作用に伴う変化におけるTORシグナル伝達的重要性が注目され、ヒトの様々な病態に対し、この経路を標的とする治療法への期待が高まった。複数のEditors' ChoiceのサマリーおよびResearch ArticlesがTORシグナル伝達と老化の関連の理解における進展を取り上げており、Foley (2009年Editors' Choice) はラパマイシンがどのようにしてマウスの寿命を延ばすのかを報告し、RayはハエにおけるセストリンとTORの関係について検討し、セストリンが喪失すると、運動不足のヒトに見られるのと同様の異常が認められることを報告している。Chenら (2009) (ArchivesのResearch Article) はラパマイシンが老化に伴う造血幹細胞の減少を回復させ、高齢マウスの免疫応答を亢進すると報告した。Santiniら (ArchivesのKlannによるPerspective参照) はラパマイシンでmTORC1を阻害すると、老化関連神経変性疾患であるパーキンソン病治療に伴うジスキネジアを減少させることを明らかにした。

自食は、ERストレス、栄養低下またはPI3K-Akt経路阻害に反応して、細胞内構成要素が多小胞体に内包され、分解されるプロセスである。自食は細

胞の生存を助ける一方で、自食死のプロセスにも寄与し、各種病態生理学的状態にTORシグナル伝達と自食の相互作用が関与していることが示唆されている。Sunら (ArchivesのResearch Article) はTORシグナル伝達とH5N1鳥インフルエンザウイルスによって引き起こされる自食死の関係について報告している。TORC1は自食機構のリン酸化成分によって自食を阻害することができる (ArchivesのChanによるPerspective参照)。Aktに対するTORC2活性はERストレスによって阻害される (2011年ArchivesのChenらによるResearch Article参照)。ERストレスがこのようなTORC2の機能を阻害する経路の破壊ががん細胞増殖に寄与していると考えられる。負の調節因子TSC1の喪失はmTORC1シグナル伝達の活性化を亢進させる。本号のResearch ArticleにおいてMenonらは、mTORC1シグナル伝達の過活性化がマウスにおける自然発生的な肝がんに寄与していることを報告している。自食の欠損と持続するERストレスが、腫瘍形成に寄与したと考えられる慢性的なmTORC1シグナル伝達に伴う細胞変化として認められた。腫瘍の発現前にマウスにラパマイシンを投与することで、肝細胞がんの発症および腫瘍形成に先行する病理学的変化が阻害された。mTORC1シグナル伝達は、肝がんの主要危険因子である肥満によって亢進するため、mTORC1は食事などの環境因子とある種のがんの発症リスクを関連付けていると考えられる。自食が活性化するとPI3K-Akt経路を標的とする治療を行ってもがん細胞が生き残ると考えられる。Fanら (ArchivesのResearch Article) は、キナーゼと自食阻害剤を様々な組み合わせでグリオーマ細胞の生存に対する影響を検討し、mTORC1、PI3Kおよび自食阻害の組み合わせおよびmTORC1、mTORC2および自食阻害の組み合わせによってアポトーシスが誘発されることを明らかにした。この試験で用いられた薬剤は、現在患者に使用されているか臨床試験中のものであるため、報告された併用アプローチはすぐにヒトの治療に応用できると考えられる。

薬物治療によって生じるシグナル伝達ネットワークの変化を理解すれば、がんに対する併用療法の特長が容易になるはずである。Moritzら (ArchivesのResearch Article) はPI3K-Akt経路、Ras-MAPK (マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ)-RSK (リボソームS6キナーゼ) 経路およびmTORC1-p70S6K経路の阻害に反応してリン酸化の変化を示す主要タンパク質を特定するリン酸化プロテオームの手法について報告している。本号のResearch Resourceにおいて、DephoreおよびGygiは2種類の標識方法を組み合わせることで複数の状態の試料を質量分析法で同時解析する手法を報告している。彼らは本法を用いて、ラパマイシンによる酵母中のタンパク質量の変化をモニタリングし、TORネットワークやTORC1の阻害が細胞挙動を変化させる仕組みをさらに解明するためのデータセットを得た。ここで取り上げた研究はTORシグナル伝達ネットワークの複雑な機構を発見するための各種アプローチについて報告し、TORC1およびTORC2の生理学的重要性を強調している。この複雑なネットワークおよび他の細胞系との交差の詳細を理解することにより、臨床ベネフィットのための本経路のより具体的な操作が可能となるであろう。

Citation : *Sci. Signal.*, 27 March 2012 Vol. 5, Issue 217, p. e4
[DOI: 10.1126/scisignal.2003044]

Nancy R. Gough

*1 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., 13 March 2012

Vol. 5, Issue 215, p. ra21
[DOI: 10.1126/scisignal.2002351]

表面活性 Surface Action

上皮増殖因子受容体 (EGFR) へのリガンド結合は、受容体のエンドサイトーシス (内在化) を開始させる。受容体は、分解される、あるいは細胞表面へ再循環されうる。内在化されたEGFRは、EGFが結合したままであるため、シグナル伝達を続けることができる。Brankatschkらは、細胞表面EGFRのコピキチン化 (エンドサイトーシス選別に必要なEGFRの翻訳後修飾) およびエンドサイトーシス、ならびに、内在化されたEGFRの細胞内選別により、EGFに対する転写応答がどのように影響を受けるかを検討した。内在化されたEGFRの選別段階を媒介する因子を妨害しても、EGF誘導性転写応答の強度やプロファイルは大きく変化しなかったが、EGFRのコピキチン化またはエンドサイトーシスを阻害すると、転写応答が増大した。著者らは、EGFRの活性化に対する転写応答は、細胞表面の受容体が刺激されるとすぐに、分解的選別が起こる前に開始されると示唆している。

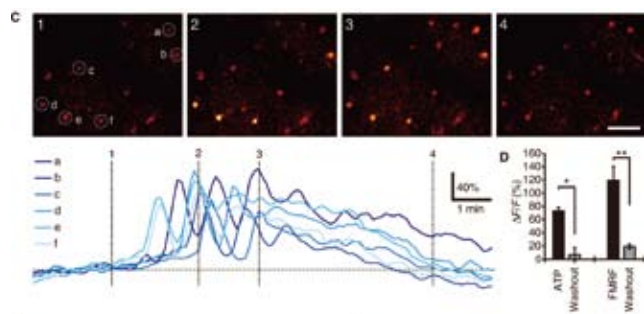
Citation : B. Brankatschk, S. P. Wichert, S. D. Johnson, O. Schaad, M. J. Rossner, J. Gruenberg, Regulation of the EGF Transcriptional Response by Endocytic Sorting. *Sci. Signal.* 5, ra21 (2012).

Sci. Signal., 3 April 2012

Vol. 5, Issue 218, p. ra26
[DOI: 10.1126/scisignal.2002334]

シナプスの信頼性を高める Increasing Synaptic Fidelity

アストロサイトはこれまで長い間、細胞外 K^+ の恒常性維持と伝搬 Ca^{2+} シグナルの媒介への関与が示唆されてきたが、これら2つの特性間の関連性は不明であった。本稿でWangらは、アストロサイトでは、Gタンパク質共役型受容体 (GPCR) の活性化に続く細胞質 Ca^{2+} の増加により、 Na^+/Ca^{2+} 交換体を介した Na^+ 流入が増加し、それがアストロサイトの Na^+ , K^+ -ATPアーゼ活性と K^+ の取り込みを刺激して、局所的な細胞外 K^+ 濃度が低下することを明らかにした。 K^+ の低下は神経細胞の過分極を増大させ、それにより基礎の (誘発性ではなく) シナプス活動を抑制し、シナプス伝達の信頼性を向上させていた。筆者らは、GPCR活性化シグナル伝達経路を介したアストロサイト Na^+ , K^+ -ATPアーゼの Ca^{2+} 依存性活性化が、細胞外 K^+ 濃度をアストロサイトが動的に調節することを可能にし、それによって神経機能を調節すると結論付けている。



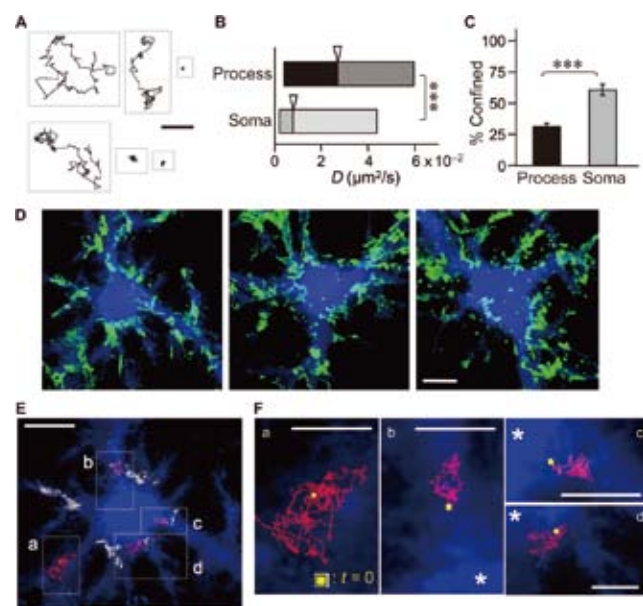
Citation : F. Wang, N. A. Smith, Q. Xu, T. Fujita, A. Baba, T. Matsuda, T. Takano, L. Bekar, M. Nedergaard, Astrocytes Modulate Neural Network Activity by Ca^{2+} -Dependent Uptake of Extracellular K^+ . *Sci. Signal.* 5, ra26 (2012).

Sci. Signal., 3 April 2012

Vol. 5, Issue 218, p. ra27
[DOI: 10.1126/scisignal.2002498]

アストロサイトの突起のカルシウムシグナルを維持するしくみとその意義 Keeping Calcium Signals in the Processes

脳で最も数が多いグリア細胞の一種であるアストロサイトは、電気的には非興奮性であるが、化学メッセンジャーを放出する能力を持ち、他の細胞からの伝達物質にカルシウムシグナルで応答することで、局所血流およびシナプス効率の制御に積極的に関与することができる。今回Arizonoらは、ニューロン-アストロサイトの共培養と海馬スライスに遺伝子コード型カルシウムセンサーを発現させることで、アストロサイト突起では細胞体と比べて代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR) の刺激に対するカルシウム応答が増大していることを見出した。突起で認められたカルシウム応答の増大は、カルシウム放出装置の分布や感受性の違いに起因するものではなく、mGluR密度の増加によるものであった。量子ドット1粒子解析と云う新しい手法を用いた単一mGluR5の動態解析から、細胞膜上のmGluR5の動きを選択的に遮断する障壁がアストロサイト細胞体とその突起の間に存在することが明らかになった。様々な脳神経疾患がアストロサイトにおけるカルシウムシグナル伝達の異常を伴うという報告に注目し、著者らは、この障壁とそれによって区画化されたカルシウムシグナルが細胞体カルシウムシグナルとは独立に、個々の突起が各々相互作用する相手 (シナプスまたは血管) を制御することにより、正常な脳機能を可能にしているものと推測している。



Citation : M. Arizono, H. Bannai, K. Nakamura, F. Niwa, M. Enomoto, T. Matsu-ura, A. Miyamoto, M. W. Sherwood, T. Nakamura, K. Mikoshiba, Receptor-Selective Diffusion Barrier Enhances Sensitivity of Astrocytic Processes to Metabotropic Glutamate Receptor Stimulation. *Sci. Signal.* 5, ra27 (2012).

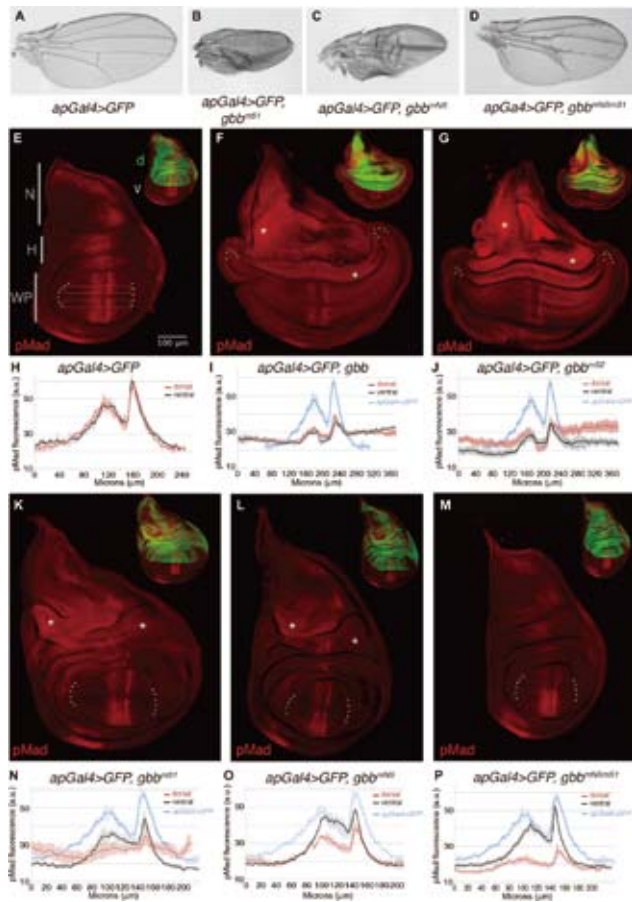
Sci. Signal., 3 April 2012

Vol. 5, Issue 218, p. ra28
[DOI: 10.1126/scisignal.2002549]

リガンドの大きさが問題

Ligand Size Matters

骨形成タンパク質 (BMP) ファミリーのリガンドは発生に重要であり、また多様な病理過程への関与が示唆されている。成熟BMPはプロタンパク質のプロセッシングにより生成される。Akiyamaらは、Glass bottom boat (Gbb: 脊椎動物BMP5、6、7のショウジョウバエのオルソログ) に代替のプロセッシング部位を同定した。この部位でのプロセッシングによりGbb38と呼ばれる比較的高分子のリガンドが形成され、これは小分子のものに比べ、翅原基の発生に長時間にわたり高い活性を持っていた。ヒトBMPファミリーの3つのメンバーにおいて保存されていたこのプロセッシング部位での突然変異は、ヒトの様々な発達障害と関連していた。このように、BMPリガンドのプロセッシングの違いが、BMPシグナル伝達に対する細胞および組織特異的な反応に寄与すると考えられる。



Citation : T. Akiyama, G. Marqués, K. A. Wharton, A Large Bioactive BMP Ligand with Distinct Signaling Properties Is Produced by Alternative Proconvertase Processing. *Sci. Signal.* 5, ra28 (2012).

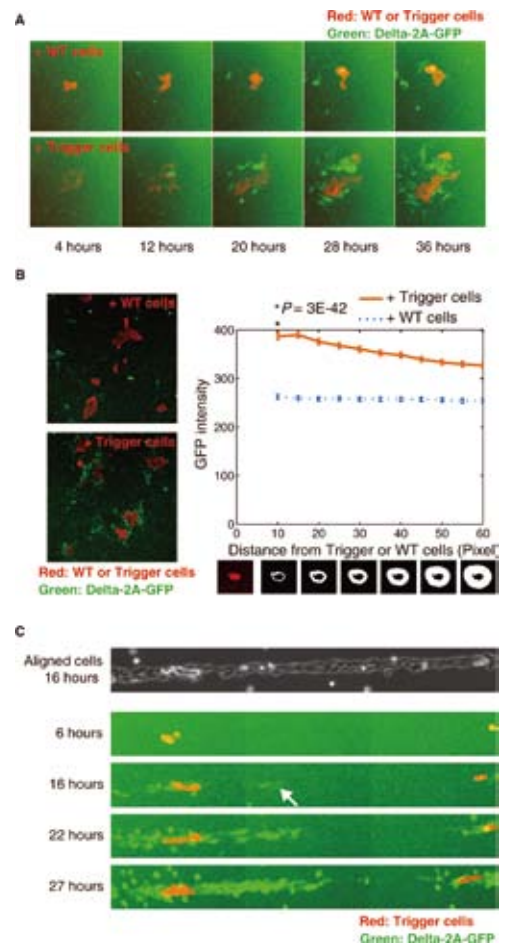
Sci. Signal., 17 April 2012

Vol. 5, Issue 220, p. ra31
[DOI: 10.1126/scisignal.2002764]

シグナルが伝播するように細胞を設計する

Engineering Cells So That Signals Propagate

合成生物学は、細胞過程を再構成することで、システムを生物学的に理解することや、生物学的または環境的な用途に適した形に設計することを可能とする。Matsudaらは、受容体NotchとそのリガンドDeltaに基づく細胞接触依存的なフィードバック系を用いて、培養哺乳類細胞内にシグナルを伝播させる遺伝子回路を設計した。著者らは、数理モデルとシミュレーションを用いて、シグナルを伝播させるにはシグナルの増幅が必要であることを見出し、続いて、実際に哺乳類培養細胞に、シグナルを適切に増幅する遺伝子回路を加えた。シグナル伝播の遺伝子回路を持った細胞を、リガンドを恒常発現している「トリガー」細胞と共培養したところ、適切にシグナルが増幅された系では、トリガー細胞からシグナルが伝播し、その細胞を中心にDeltaの発現量の高い細胞集団が生じた。このような現象は、発生中の組織または器官においても、Notchシグナル伝達に応答して生じると考えられている。これらの結果は、パターンを再構成することによって、生物学的パターン形成のモデルの機構的十分性を検証しただけでなく、内因性シグナル伝達経路を制御し、生物学的用途に適した細胞を作製するための遺伝子回路の構築に向けての一步である。



Citation : M. Matsuda, M. Koga, E. Nishida, M. Ebisuya, Synthetic Signal Propagation Through Direct Cell-Cell Interaction. *Sci. Signal.* 5, ra31 (2012).

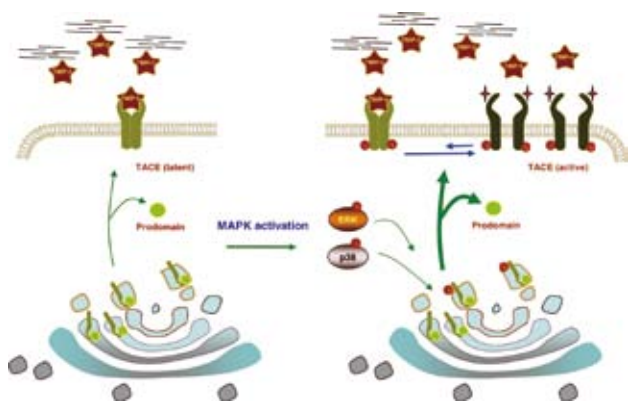
Sci. Signal., 1 May 2012

Vol. 5, Issue 222, p. ra34
[DOI: 10.1126/scisignal.2002689]

活性化のためにばらばらになる

Falling Apart for Activation

ADAMメタロプロテアーゼTACE [腫瘍壊死因子- α (TNF- α) 変換酵素] は、TNF- α やトランスフォーミング増殖因子- α (TGF- α) などのいくつかのシグナル伝達分子の切断を仲介し、可溶型を生成させる。Xuらは、MAPKであるp38とERKがTACEを活性化させる機構を解明しようとした。基本条件下では、不活性なTACEが細胞表面に二量体として存在し、メタロプロテアーゼ阻害因子TIMP3と選択的に相互作用した。p38またはERKの活性を刺激すると、細胞表面のTACE単量体の相対量が増え、TACEのTIMP3との会合が減少し、TACEの活性が上昇した。この活性化機構は、関連するADAMメタロプロテアーゼにも当てはまる可能性がある。



Citation : P. Xu, J. Liu, M. Sakaki-Yumoto, R. Derynck, TACE Activation by MAPK-Mediated Regulation of Cell Surface Dimerization and TIMP3 Association. *Sci. Signal.* 5, ra34 (2012).

Sci. Signal., 8 May 2012

Vol. 5, Issue 223, p. ra36
[DOI: 10.1126/scisignal.2002495]

マクロピノサイトーシスを介してシグナルを制限する

Limiting the Signal Through Macropinocytosis

線維芽細胞増殖因子2 (FGF2) は、線維芽細胞増殖因子受容体1 (FGFR1) と共受容体シンデカン4 (S4) に結合することによって、内皮細胞の遊走と増殖を誘導する。このFGFR1の活性化はマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) を介して情報を伝搬する。Elfenbeinらは、マクロピノサイトーシスという過程を介するFGFR1の細胞内移行を、S4が減少させていることを見出した。さらに、このS4によるFGFR1のマクロピノサイトーシスの抑制は、MAPKシグナルの強度の低下と、不活性化の促進をもたらした。これらの結果は、FGF2がFGFR1へ結合することによって生じるMAPK活性化の持続時間を、S4が制御することを示している。

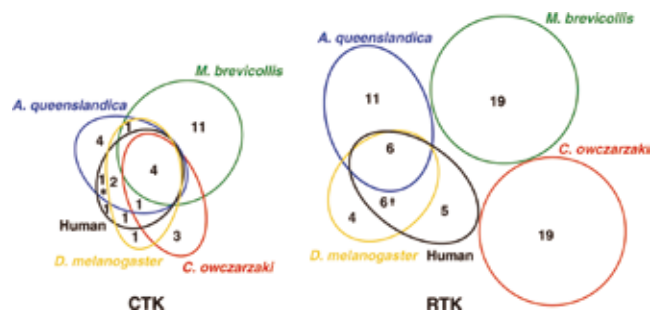
Sci. Signal., 1 May 2012

Vol. 5, Issue 222, p. ra35
[DOI: 10.1126/scisignal.2002733]

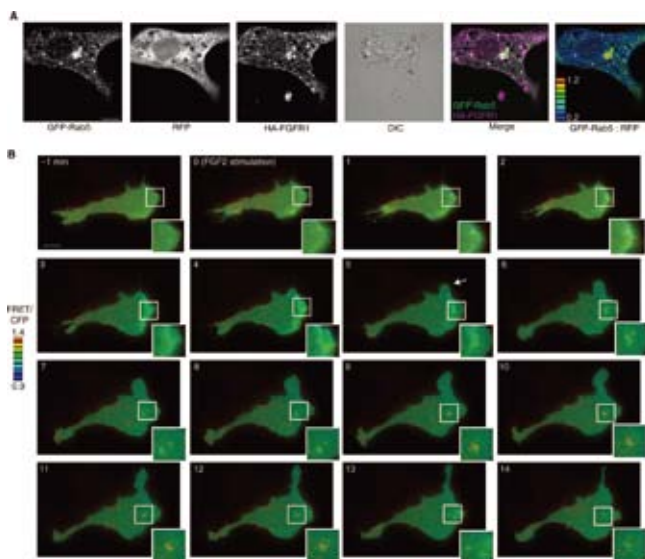
チロシンキナーゼの進化をたどる

Tracing Tyrosine Kinase Evolution

細胞間連絡をはじめとする様々な細胞機能に関わっているチロシンキナーゼは、多細胞動物 (後生動物) の進化において重要な役割を果たしたと考えられる。Sugaらは、単細胞真核生物でありながら後生動物に近縁なフィラステリアに属する2種から、チロシンキナーゼをコードする遺伝子のゲノムスクリーニング、およびPCRによるスクリーニングを行った。フィラステリアのチロシンキナーゼと、後生動物や立襟鞭毛虫 (後生動物と最も近縁と考えられている単細胞生物) など他の生物のチロシンキナーゼとの、系統樹解析およびタンパク質ドメイン構造の比較により、細胞質型チロシンキナーゼは、フィラステリアと立襟鞭毛虫と後生動物が分岐する以前に確立され多様化し、一方で受容体型チロシンキナーゼはこの3つの系統が分岐した後に、急速に、かつ個別に進化したと考えられた。細胞質型チロシンキナーゼと受容体型チロシンキナーゼの間で進化の早さと様式が異なることは、単細胞生物における、これらチロシンキナーゼの役割および多細胞動物の進化について興味深い問題を提起している。



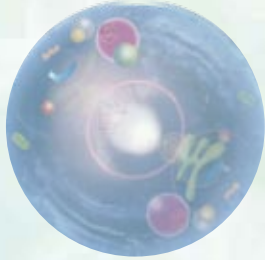
Citation : H. Suga, M. Dacre, A. de Mendoza, K. Shalchian-Tabrizi, G. Manning, I. Ruiz-Trillo, Genomic Survey of Premetazoans Shows Deep Conservation of Cytoplasmic Tyrosine Kinases and Multiple Radiations of Receptor Tyrosine Kinases. *Sci. Signal.* 5, ra35 (2012).



Citation : A. Elfenbein, A. Lanahan, T. X. Zhou, A. Yamasaki, E. Tkachenko, M. Matsuda, M. Simons, Syndecan 4 Regulates FGFR1 Signaling in Endothelial Cells by Directing Macropinocytosis. *Sci. Signal.* 5, ra36 (2012).

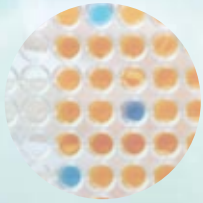


セルベース
アッセイ

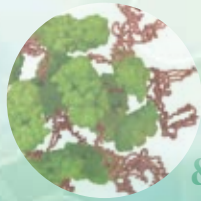


INTEGRATED SOLUTIONS FOR IMPROVING HUMAN HEALTH

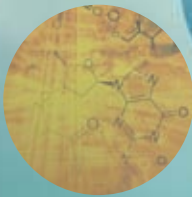
ライフサイエンス研究に貢献する
トータルソリューション



イムノアッセイ



プロテオステイシス
& エピジェネティクス

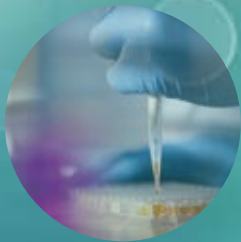


生理活性物質



ゲノミクス

受託サービス



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/>

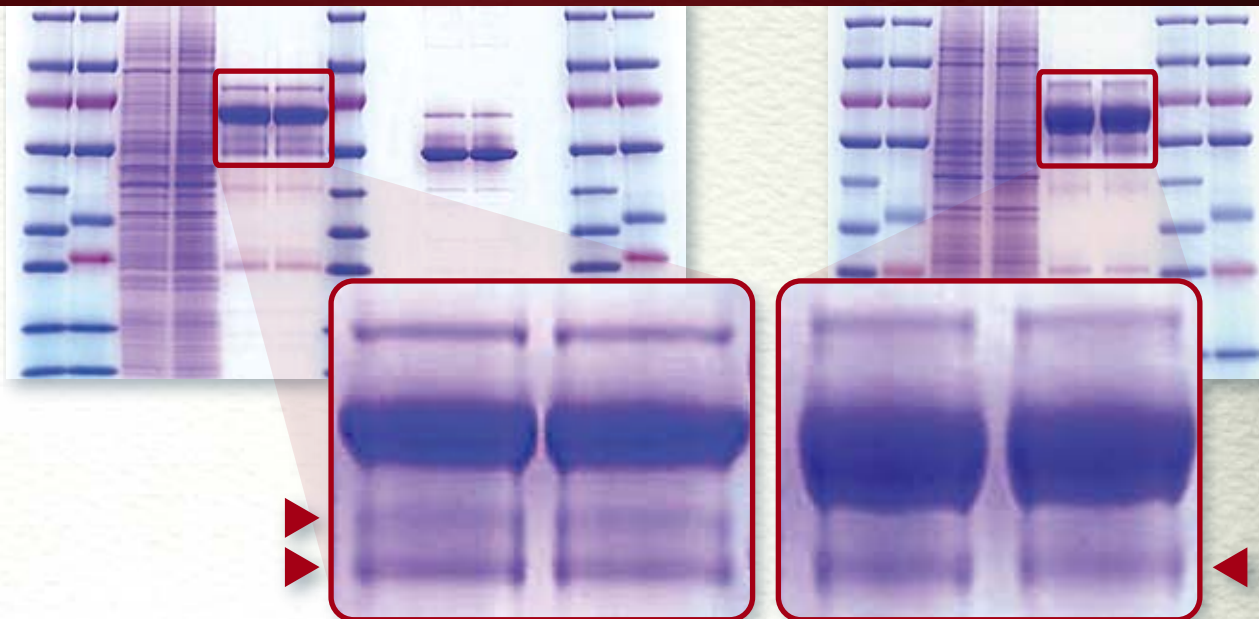
電気泳動プレキャストゲル

マルチゲル[®] II

見逃してはならない小さな違い
真実への大きなヒント

大切な実験結果を、確かな研究成果につなげるために
妥協はない

泳動ゲルのゴールドスタンダード マルチゲル[®] II



マルチゲル II ミニ 4~20%Gel

他社ゲル 5~20%Gel

Multi Gels



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/>