

Science Signaling 日本語版ダイジェスト vol. 21

Science Signaling

 AAAS



コスモ・バイオ株式会社
COSMO BIO CO., LTD.

Science Signaling

細胞シグナル伝達のトップジャーナル



細胞生物学、分子生物学、免疫学、神経科学、腫瘍生物学を中心に、細胞シグナル伝達に関連するさまざまな領域の重要な論文を发表しています。

投稿をお待ちしています!

ScienceSignaling.org

Science Signalingにあなたの研究成果を发表しませんか?

腫瘍生物学

ベムラフェニブはBRAFV600Eメラノーマ細胞において小胞体ストレスを介するアポトーシスを強力に誘導する

D. Beck et al. (F. Meier), *Sci. Signal.* 6, ra7 (2013)

神経科学

ショウジョウバエの長期記憶における核カルシウムシグナル伝達の必要性

J.-M. Weislogel et al. (H. Bading), *Sci. Signal.* 6, ra33 (2013)

細胞生物学 / 分子生物学

DNA複製の直接阻害因子としてのHIF-1 α の非転写性の役割

M. E. Hubbi et al. (G. L. Semenza), *Sci. Signal.* 6, ra10 (2013)

免疫学

B細胞受容体の一価連結と多価連結はSykおよびSrcファミリーキナーゼへの異なる依存性を示す

S. Mukherjee et al. (A. Weiss), *Sci. Signal.* 6, ra1 (2013)

計算生物学 / システム生物学

異種間タンパク質インタラクトームマッピングからストレス応答経路の種特異的な配線が明らかになる

J. Das et al. (H. Yu), *Sci. Signal.* 6, ra38 (2013)

主席科学編集者

Michael B. Yaffe, M.D., Ph.D.

Massachusetts Institute of Technology

編集者

Nancy R. Gough, Ph.D.

AAAS, Washington, DC



sciencesignalingeditors@aaas.org

発行元

American Association for the Advancement of Science (AAAS)

1200 New York Avenue, NW
Washington, DC 20005 USA

Science International

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

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://www.asca-co.com>

発行日 2014年7月

特集：がんとの闘いの精度を上げる

Focus Issue: Refining the War on Cancer

Leslie K. Ferrarelli*

がんの治療には、原発腫瘍の増殖を食い止めることだけでなく、転移性疾患への進行を予防することも必要である。健全な細胞を形質転換させ、腫瘍細胞の増殖に有利な条件を維持する分子経路の解明が進んだことによって、標的治療の開発が可能になっているが、薬剤抵抗性や転移性疾患への転換を予防することは依然として困難である。本号 (*Science Signaling* 2014年3月25日号) で特集しているように、腫瘍微小環境内の炎症を調節する経路の詳細な解析と、治療に反応して細胞内で発生する分子的变化に関する知見によって、とくに進行性の乳がんや皮膚がんに対する臨床戦略が進歩する可能性がある。

腫瘍細胞の形質転換と進行を推進する分子や、それらが機能する経路が同定されたことによって、標的治療が開発されるなど、がん治療は大きく進歩している (*Science Signaling* 2013年3月20号および9月23日号を参照)。それでも、腫瘍の内因性または獲得抵抗性や、腫瘍微小環境内の局所的炎症の影響によって、トリプルネガティブ乳がん (TNBC) や黒色腫などの進行性がんにおいてはとくに、長期にわたる臨床的成功には手が届かないことがある。*Science Signaling*の今回の特集号では、モデリング予測を患者試料に適用することによって、TNBCに対する新たな併用療法を支持している研究を取り上げる。さらに、炎症を調節する回路や、炎症シグナル伝達が局所免疫細胞に及ぼす影響の解明が進めば、腫瘍増殖を促進する腫瘍微小環境内のシグナル伝達経路を標的とする、新たな治療の開発が可能になると考えられる。

Archives内のResearch Articleでは、Kirouacらが、ネットワークモデリングを用いて、薬剤抵抗性乳がんに対する改善された治療の組合せを予測した。このネットワークモデリングでは、上皮増殖因子受容体 (EGFR) ファミリーメンバー ErbB3 (別名 HER3) が、別のEGFRメンバー ErbB2 (別名 HER2) を阻害する抗体に対する抵抗性を与えることが

予測され、両受容体の阻害の併用が、より有効な治療となる可能性が示唆された。Kirouacらは、培養下の乳がん細胞株と細胞株由来のマウス異種移植片を用いた実験によって、この予測を裏付ける証拠を示した。本号では、Taoらが (付随するPodcastを参照)、患者腫瘍組織において、これらのモデリング予測を検証する証拠を示している。Taoらは、EGFR機能阻害抗体を投与されたヒト患者の残存腫瘍に、活性化ErbB3の代償的な増加が認められることを見出した。単剤療法、またはErbB1とホスホイノシチド3-キナーゼ (PI3K)-Akt経路を標的とする併用療法と比較して、PI3K-Akt経路の阻害剤をEGFRとErbB3両方の活性化を阻害する薬剤と併用する治療法は、マウスにおいて患者腫瘍由来TNBC異種移植片の増殖を抑制する効果が顕著に高かった。これらのデータによって、TNBC患者に対する現在の治療戦略が改善されること、または臨床試験でのこの併用療法の検証が支持されることが期待される。

Taoらが、薬物療法によって、経路阻害を回避するような分子的变化が誘導され、薬剤抵抗性と腫瘍細胞増殖が生じることを示したのと同じように、Truongらは (Archives内)、臨床で用いられるいくつかの薬物治療によって、腫瘍増殖は有効に阻害されるにもかかわらず、実際に腫瘍細胞の転移性移動が誘導されうることを示した。細胞外マトリックスとの結合により細胞生存シグナルを仲介する二量体膜貫通型タンパク質であるインテグリンを阻害すると、乳がん細胞増殖と腫瘍増殖が抑制される。TNBC細胞においては、インテグリンサブユニット $\beta 1$ の遺伝子破壊または薬理的阻害によって、トランスフォーミング増殖因子- β を介するシグナル伝達に変化し、最終的に、細胞接着タンパク質E-カドヘリンをコードする*CDH1*の発現が抑制された。E-カドヘリンの喪失によって、TNBC細胞はコラーゲンを介して個別に移動することが可能となり、この挙動は、播種と転移が可能ながん細胞に関連した。マウスにおいて、 $\beta 1$ 含有インテグリンを阻害すると、TNBC異種移植片の肺

への転移が促進された。本号のPerspectiveにおいて、インテグリン対の組成の変化は $\beta 1$ を標的とする治療の結果であり、腫瘍細胞の転移性遊走を誘導する可能性があるという仮説を支持する研究について、Madamanchiらが論じている。

治療誘発性の転移というこの現象は、乳がんに限られたものではない。進行性の黒色腫は、細胞生存を変異型のキナーゼBRAFに依存する。この変異BRAFに選択的な阻害剤が、初期には、患者において腫瘍増殖の抑制に有効である。BRAFを遮断することにより、下流カスケードのキナーゼMEKおよびERKが阻害され、それによって細胞増殖が弱まる。しかし、これらの薬剤に対する内因性または獲得抵抗性が高頻度にみられる。本号ではSanchez-Laordenらが、変異BRAFに対する阻害剤により、薬剤抵抗性またはBRAFおよびRAS変異黒色腫細胞において、転移が刺激されたことを報告している。BRAF阻害によって、MEKおよびERKの活性が逆説的に刺激された。BRAF阻害剤をMEK阻害剤と併用すると、マウスにおいて黒色腫の転移が予防された。したがって併用療法は、ネットワークの再配線と薬剤抵抗性を予防するために重要であるだけでなく、原発腫瘍を治療しながら転移促進性の表現型の実現を阻止するためにも重要である。

がんと炎症は手に手を取って進む。がんは炎症を引き起こし、炎症はがんに寄与する。本号のPerspectiveでは、Iliopoulosが、Xiangら (Archives内) の結果を、腫瘍形成における炎症というより広い観点で考察している。Xiangらは、*microRNA-146b* (*miR-146b*) が、炎症シグナル伝達に関与するシグナル伝達性転写因子3 (STAT3) の直接の転写標的であると同定した。正常な乳腺上皮細胞においては、STAT3、サイトカインIL-6 (インターロイキン6)、転写因子NF- κ Bが関与する炎症促進回路を、*miR-146b*が抑制する。しかし、エストロゲン受容体陰性乳がん細胞においては、*miR-146b*の発現が、プロモーターのメチル化によって阻害され、STAT3を介する炎症が亢進する。炎症、免疫系、腫瘍、そして腫瘍微小環境の相互作用を解明することによって、免疫療法とがん予防の新たな戦略が生み出されるはずである。

薬剤標的分子が同定されるにつれて、ネットワークの再配線による抵抗性の出現または転移促進性の特徴の活性化などの、予期せぬ結果が生じる可能性を慎重に評価する必要があることは明らかである。さらに、腫瘍の微小環境または腫瘍が環境を再構築する能力を標的とする戦略は、腫瘍細胞の生存を直接標的とする戦略と同じくらいに重要であると考えられる。本号で取り上げた研究によって、がん治療の臨床での取り組みに磨きがかかることが期待される。

Citation : L. K. Ferrarelli, Focus Issue: Refining the War on Cancer. *Sci. Signal.* 7, eg2 (2014).

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

* Corresponding author: E-mail: lferrare@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。

分泌タンパク質 ANGPTL2 は、インテグリン $\alpha_5\beta_1$ 、p38 MAPK、およびマトリックスメタロプロテイナーゼを活性化して、骨肉腫細胞の転移を促進する

The Secreted Protein ANGPTL2 Promotes Metastasis of Osteosarcoma Cells Through Integrin $\alpha_5\beta_1$, p38 MAPK, and Matrix Metalloproteinases



左から小田切 陽樹、門松 毅、尾池 雄一

小田切 陽樹

熊本大学 大学院生命科学研究部 分子遺伝学分野 特任助教

門松 毅

熊本大学 大学院生命科学研究部 分子遺伝学分野 助教

尾池 雄一

熊本大学 大学院生命科学研究部 分子遺伝学分野 教授
JST, CREST

Haruki Odagiri^{1,2*}, Tsuyoshi Kadomatsu^{1*}, Motoyoshi Endo¹, Tetsuro Masuda^{1,2}, Masaki Suimye Morioka³, Shigetomo Fukuhara⁴, Takeshi Miyamoto⁵, Eisuke Kobayashi⁵, Keishi Miyata¹, Jun Aoi¹, Haruki Horiguchi¹, Naotaka Nishimura¹, Kazutoyo Terada¹, Toshitake Yakushiji², Ichiro Manabe³, Naoki Mochizuki⁴, Hiroshi Mizuta², and Yuichi Oike^{1,6†}

1 Department of Molecular Genetics, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, 1-1-1 Honjo, Chuo-ku, Kumamoto 860-8556, Japan.

2 Department of Orthopedic Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto 860-8556, Japan.

3 Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan.

4 Department of Cell Biology, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, 5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565, Japan.

5 Department of Orthopedic Surgery, School of Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan.

6 Core Research for Evolutional Science and Technology (CREST), Japan Science and Technology Agency, Chiyoda-ku, Tokyo 102-0075, Japan.

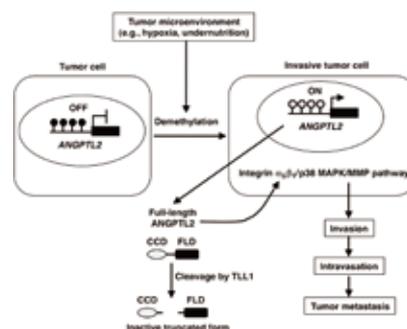
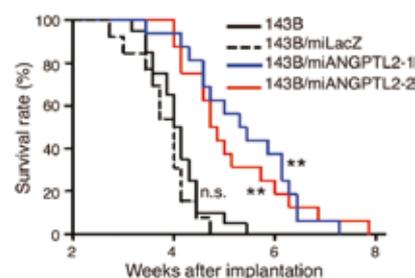
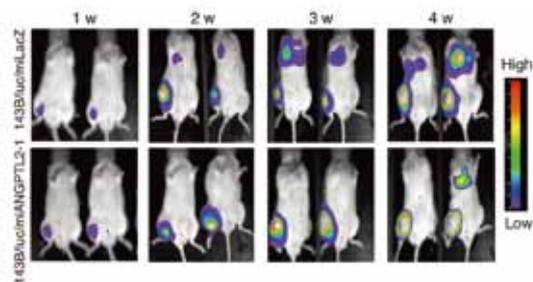
* These authors contributed equally to this work.

† Corresponding author E-mail: oike@gpo.kumamoto-u.ac.jp

微小環境により腫瘍細胞の悪性度が増強されることが知られている。我々は、骨肉腫 (OS) 細胞株をマウスに移植した場合、移植前の細胞と比較して、アンジオポエチン様タンパク質2 (ANGPTL2) プロモーター領域のDNAメチル化レベルが減少するのに伴い、その発現が増加することを見出した。マウスに移植された腫瘍細胞、あるいは低酸素・血清飢餓培養条件下の腫瘍細胞では、通常の培養条件で培養された細胞と比較して、DNA脱メチル化関連酵素遺伝子の発現が増加した。以上より、低酸素や低栄養などの腫瘍微小環境によりANGPTL2プロモーターの脱メチル化が誘導されることが示唆された。また、OS細胞株におけるANGPTL2発現上昇は、インテグリン $\alpha_5\beta_1$ 、p38 MAPK、マトリックスメタロプロテアーゼ経路を活性化し、腫瘍細胞の血管内侵入を促進することで転移を亢進させた。さらに、我々は、トロイド様1 (TLL1) プロテアーゼがANGPTL2を切断すること、切断によってANGPTL2の転移促進作用が消失することを見出した。OS患者の腫瘍細胞では、ANGPTL2発現レベルが高いのに対し、TLL1の発現が低いため、ANGPTL2は切断されていない可能性が示唆された。これらの結果は、腫瘍微小環境により誘導されるANGPTL2シグナルが、腫瘍細胞の転移を亢進すること、および、TLL1による腫瘍細胞から分泌されたANGPTL2の不活性化を促進することが、転移に対する新たな治療的となる可能性が示唆された。

Comments

これまで微小環境により腫瘍細胞の悪性度が増強されることが知られていましたが、その詳細なメカニズムは解明されていませんでした。今回、そのメカニズムの一つとして、低酸素や低栄養といった微小環境による腫瘍細胞でのエピゲノム変化がANGPTL2の発現を誘導し、その結果、腫瘍細胞におけるANGPTL2シグナルが亢進されることで、転移が促進されることを明らかにしました。骨肉腫患者では、腫瘍細胞におけるTLL1の発現が低いことから、腫瘍細胞でのTLL1発現を誘導し、腫瘍細胞から分泌されたANGPTL2の切断による不活性化を促進することが可能となれば、転移の抑制に繋がる可能性があります。今後、TLL1の発現や活性を誘導する手法を開発することで、ANGPTL2の切断を標的とした転移に対する新規治療法の開発を目指したいと考えています。



Roquin-2 はユビキチンに仲介される ASK1 の分解を促進して ストレス応答を調節する

Roquin-2 Promotes Ubiquitin-Mediated Degradation of ASK1 to Regulate Stress Responses



左から丸山剛、一條秀憲

丸山 剛

東京大学大学院 薬学系研究科 細胞情報学教室
(現所属: Whitehead Institute for Biomedical Research)

一條 秀憲

東京大学大学院 薬学系研究科 細胞情報学教室 教授

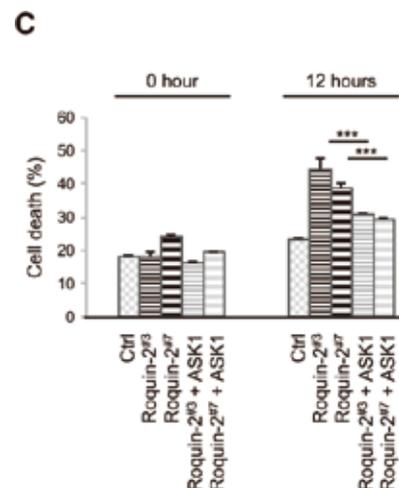
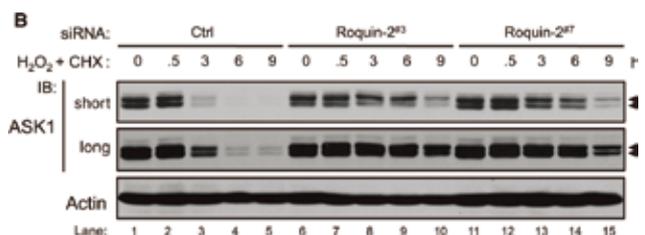
Takeshi Maruyama¹, Toshihiro Araki¹, Yosuke Kwarazaki¹, Isao Naguro¹, Susanne Heynen², Pedro Aza-Blanc², Ze'ev Ronai², Atsushi Matsuzawa¹, and Hidenori Ichijo^{1*}

¹ Laboratory of Cell Signaling, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan.

² Sanford-Burnham Medical Research Institute, 10901 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, USA.

* Corresponding author E-mail: ichijo@mol.f.u-tokyo.ac.jp

アポトーシスシグナル調節キナーゼ1 (ASK1、別名MAP3K5) は、活性酸素種 (ROS) に誘導される細胞死を仲介する。ASK1は、ROSによって活性化されると、最終的にユビキチン化されてプロテアソームにより分解されるが、その過程はユビキチン特異的プロテアーゼUSP9Xによって拮抗される。HeLa細胞における機能性低分子干渉RNA (small interfering RNA: siRNA) スクリーニングを用いて、われわれは、ROSに誘導されるASK1のユビキチン化と分解に必要なE3ユビキチンリガーゼとしてRoquin-2 (別名RC3H2)を同定した。H₂O₂で処理した細胞でRoquin-2をノックダウンさせると、ASK1とその下流のストレス応答性キナーゼであるJNK (c-Jun amino-terminal kinase、c-Jun N末端キナーゼ) とp38 MAPK (mitogen-activated protein kinase、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ) の持続性の活性化が促進され、細胞死が引き起こされた。線虫 (*Caenorhabditis elegans*) は、細菌感染に反応する防御機構としてROSを産生する。*C. elegans*では、Roquin-2のオルソログであるRLE-1をコードする遺伝子の変異がASK1のオルソログであるNSY-1の活性型の蓄積を促進し、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) による感染に対する抵抗力を高めた。このように今回のデータは、Roquin-2によって仲介されるASK1の分解が、病原体耐性や細胞死などのストレス応答の適切な調節に必要とされる進化的に保存された機構であることを示している。



Comments

活性酸素により誘導される細胞死は、虚血性臓器障害や神経変性疾患、糖尿病、癌など、さまざまな疾患に関与します。また、過剰な免疫応答は炎症などを引き起こし、免疫疾患などにつながります。しかし、このような細胞死や免疫応答がどのような分子メカニズムで調節されているかについては不明な点が残されています。

今回我々は、このような疾患に関わるキナーゼASK1の分解を亢進する新規ユビキチン化酵素Roquin-2を発見しました。Roquin-2は、ASK1を不活性化させ、生体内の過剰な細胞死や免疫応答を抑制することを見いだしました。本研究結果から、ASK1活性を微調整するRoquin-2のような分子を標的とすることで、活性酸素が関与する疾患に対する創薬や治療戦略開発につながると期待されます。

DEAH ボックス RNA ヘリカーゼ DHX15 は抗ウイルス応答時に
MAVS の下流で NF- κ B および MAPK シグナル伝達を活性化させるThe DEAH-Box RNA Helicase DHX15 Activates NF- κ B and MAPK Signaling Downstream of
MAVS During Antiviral Responses

左からモサラネジャッド 健太、一條 秀憲

モサラネジャッド 健太

東京大学大学院 薬学系研究科 細胞情報学教室

一條 秀憲

東京大学大学院 薬学系研究科 細胞情報学教室 教授

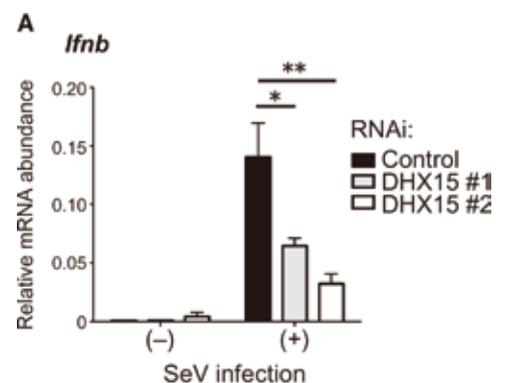
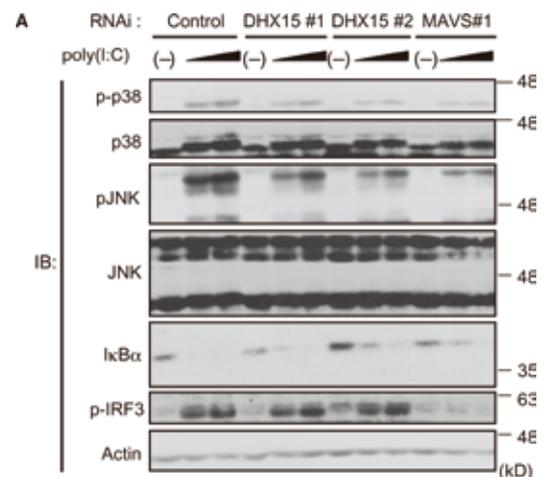
Kenta Mosallanejad¹, Yusuke Sekine¹, Seiko Ishikura-Kinoshita¹, Kazuo Kumagai^{2,3}, Tetsuo Nagano², Atsushi Matsuzawa¹, Kohsuke Takeda^{1,4}, Isao Naguro¹, and Hidenori Ichijo^{1,2*}¹ Laboratory of Cell Signaling, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan.² Open Innovation Center for Drug Discovery, The University of Tokyo, Tokyo 113-0033, Japan.³ Genomic Science Laboratories, Dainippon Sumitomo Pharma Co. Ltd., Osaka 554-0022, Japan.⁴ Division of Cell Regulation, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, 1-14 Bunkyo-machi, Nagasaki 852-8521, Japan.

* Corresponding author E-mail: ichijo@mof.f.u-tokyo.ac.jp

RNAウイルスによる感染時には、DExH/DボックスRNAヘリカーゼであるRIG-I（レチノイン酸誘導性遺伝子I）およびMDA5（メラノマ分化関連遺伝子5）が、アダプタータンパク質MAVS（ミトコンドリア抗ウイルスシグナル伝達）が関与する未知の機構を介して、インターフェロン調節因子3（IRF3）、核内因子 κ B（NF- κ B）、c-Junアミノ末端キナーゼ（JNK）、p38マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAPK）のシグナル伝達経路を活性化させる。われわれは、ショウジョウバエ（*Drosophila*）異所性発現スクリーニングを用いて、p38 MAPK経路の活性化因子としてDEAHボックスポリペプチド15（DHX15）を同定した。ヒトDHX15は、合成二本鎖RNAアナログポリ（I:C）（ポリイノシン・ポリシチジン酸）に反応して、NF- κ B経路、JNK経路、p38 MAPK経路の活性化に関与したが、IRF3経路の活性化には関与せず、DHX15は、ポリ（I:C）とRNAウイルス感染に反応した最適なサイトカイン産生に必要であった。DHX15はMAVSと物理的に相互作用し、NF- κ BおよびMAPK経路のMAVS依存性活性化を仲介した。さらにDHX15は、ポリ（I:C）およびRNAウイルス依存性のMAVS介在性アポトーシスに必要であった。このようにわれわれの結果は、RIG-I様受容体シグナル伝達において、DHX15がMAVSの下流でNF- κ BおよびMAPK経路を特異的に刺激し、MAVSを介するサイトカイン産生とアポトーシスに関与することを示している。

Comments

本研究により我々は、RNAヘリカーゼであるDHX15がウイルス感染時にMAVSの下流においてMAPKやNF- κ Bを活性化し、サイトカインの産生や細胞死を誘導することを発見しました。RIG-IやMAVSが保存されていないショウジョウバエにおいてもDHX15がMAPKを活性化することや、DHX15によるシグナルの活性化がヘリカーゼ活性を必要としないことから、DHX15はウイルス感染応答における機能が報告されてきた多くのRNAヘリカーゼとは異なり、感染以外にも様々なストレス応答においてシグナル伝達分子として機能するRNAヘリカーゼであることが期待されます。今後の研究でDHX15が下流のシグナルを活性化する詳細な機構を解析し、生体における巧妙なシグナル伝達の解明に貢献したいと考えています。



酵母の浸透圧センサーである Hkr1 と Msb2 は異なる機構で Hog1 MAPK カスケードを活性化する

Yeast Osmosensors Hkr1 and Msb2 Activate the Hog1 MAPK Cascade by Different Mechanisms



田中 慶一郎

田中 慶一郎

東京大学医科学研究所 分子細胞情報分野
(現所属: Yale Cardiovascular Research Center, Yale University)

館林 和夫

東京大学医科学研究所 分子細胞情報分野 准教授

斎藤 春雄

東京大学医科学研究所 分子細胞情報分野 教授

Keiichiro Tanaka^{1*}, Kazuo Tatebayashi^{1,2†}, Akiko Nishimura^{1,2}, Katsuyoshi Yamamoto¹, Hui-Yu Yang¹, and Haruo Saito^{1,2†}

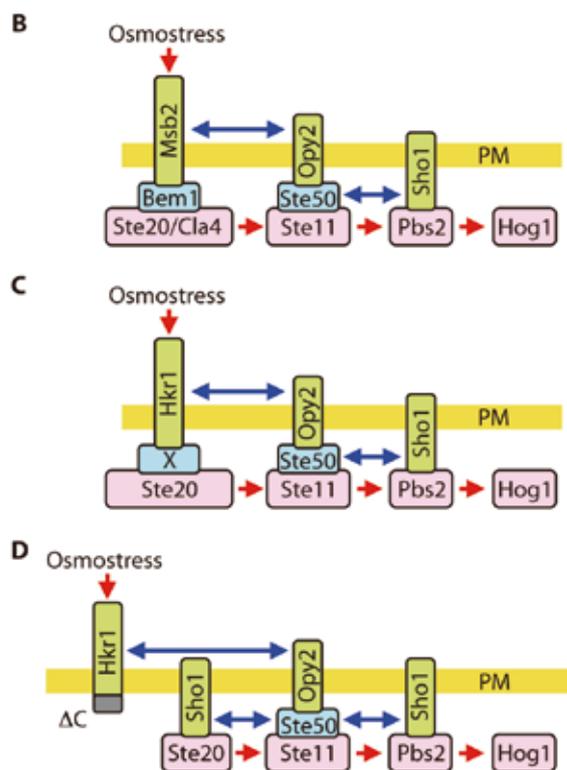
¹ Institute of Medical Science, The University of Tokyo, 4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108-8639, Japan.

² Department of Biophysics and Biochemistry, Graduate School of Science, The University of Tokyo, Tokyo 113-0033, Japan.

* Present address: Yale Cardiovascular Research Center, Section of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Yale University, New Haven, CT 06511, USA.

† Corresponding author E-mail: tategone@ims.u-tokyo.ac.jp (K.T.); h-saito@ims.u-tokyo.ac.jp (H.S.)

環境から受ける高浸透圧に対処するために、出芽酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) はマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) の Hog1 を活性化し、一連の浸透圧適応反応を調節する。HOG1 MAPK カスケードの活性化は膜貫通型ヒスチジンキナーゼである浸透圧センサー Sln1 または 4 回膜貫通型膜タンパク質 Sho1 が関与する、機能的には冗長だが互いに独立した 2 つの浸透圧感受系によって制御される。さらに、Sho1 を介したシグナル伝達には、機能的に冗長な 2 つの浸透圧センサーである Hkr1 または Msb2 が関わっている。複数の浸透圧センサーがあるにも関わらず、いずれか 1 つの浸透圧センサー (Sln1、Hkr1、または Msb2) があれば、浸透圧適応には十分である。われわれは、Hkr1 または Msb2 による Hog1 カスケード活性化機構が、各浸透圧センサーに特異的なことを示した。具体的には、Msb2 による Hog1 の活性化には、足場タンパク質 Bem1 とアクチン細胞骨格が必要であった。Bem1 は Msb2 の細胞質ドメインに結合し、その結合によって、キナーゼである Ste20 または Cla4 を Ste11 キナーゼを活性化する細胞膜領域へと動員した。一方、Hkr1 の細胞質ドメインも Ste20 による Ste11 の活性化に寄与したが、その活性化は Bem1 もアクチン細胞骨格も関与しない機構によるものだった。さらに、われわれは、Sho1 の SH3 (Src ホモロジー 3) ドメインに特異的に結合する PXXP モチーフが Ste20 にあるのを見つけた。この Ste20 と Sho1 との相互作用は、



Comments

本研究によって、SHO1 支経路の浸透圧センサーである Hkr1 および Msb2 による Hog1 活性化機構が、これまで考えられていたよりも複雑なものであることが明らかとなりました。Hkr1/Msb2 がそれぞれ独自のシグナル伝達機構を持つ理由を現時点では説明できません。しかし、両機構について異なる制御機構や浸透圧応答の違いといった可能性が考えられ、今後の研究が期待されます。さらに興味深いことに、Msb2 浸透圧センサーが浸透圧刺激とアクチン細胞骨格とをつないでいることも明らかとなりました。ここで示したアクチン細胞骨格と Msb2 浸透圧センサーの関連は、将来とても革新的な研究分野になると考えています。

Hkr1 による Hog1 の活性化には寄与したが、Msb2 による活性化には寄与しなかった。このような Hkr1 と Msb2 の違いによって、2 つの浸透圧センサーの異なる制御や、浸透圧ストレス応答とアクチン細胞骨格とを Msb2 を介してつなぐ機構の可能性が考えられる。

細菌走化性を制御する細胞内シグナル伝達構成要素の直接的イメージング

Direct Imaging of Intracellular Signaling Components That Regulate Bacterial Chemotaxis



左から福岡 創、石島 秋彦

福岡 創

東北大学 多元物質科学研究所 生物分子機能計測研究分野 助教

石島 秋彦

東北大学 多元物質科学研究所 生物分子機能計測研究分野 教授

Hajime Fukuoka^{1,2}, Takashi Sagawa², Yuichi Inoue^{1,2}, Hiroto Takahashi¹, and Akihiko Ishijima^{1,2*}

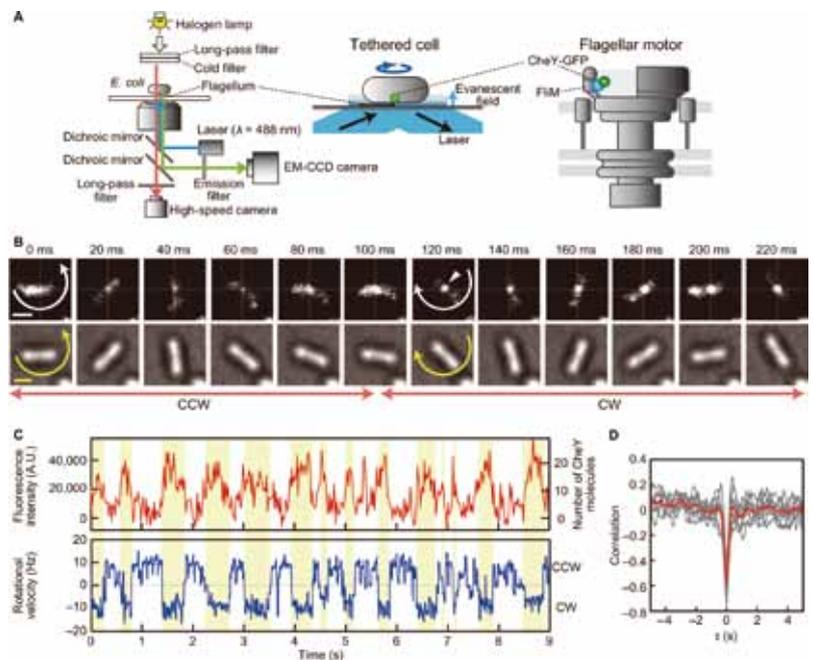
¹ Institute of Multidisciplinary Research for Advanced Materials, Tohoku University, Aoba-ku, Sendai 980-8577, Japan.

² Graduate School of Life Sciences, Tohoku University, Aobak-ku, Sendai 980-8577, Japan.

* Corresponding author E-mail: ishijima@tagen.tohoku.ac.jp

大腸菌は、複数のべん毛繊維をスクリューのように回転させて水中を遊泳する。べん毛の回転は、細胞の膜に埋まったべん毛モーターと呼ばれる回転モーターによって駆動され、外界の環境変化に応じてその回転方向を転換させる。外界の環境変化を認識し、べん毛モーターへ伝達するのが走化性システムである。細菌の走化性システムは、細胞内シグナル伝達分子であるリン酸化型CheY (CheY-P) を通じて、べん毛モーターの回転方向を制御する。CheY-Pのモーターへの結合・解離が、モーターの回転方向を制御すると考えられてきたが、それは実際に証明されていなかった。我々は、生きた大腸菌の細胞内において、緑色蛍光タンパク質とCheYの融合タンパク質 (CheY-GFP) とモーターの回転方向転換を同時に可視化することで、モーターの時計方向の回転がCheY-Pの結合により、或いは反時計方向の回転がCheY-Pの解離によって直接制御されていることを実証した。CheY-P分子は必ずしもモーター基部体のすべての結合部位 (34) に結合する必要はなく、13±7個の結合で時計回りの回転を誘導するのに十分で

あった。また回転方向転換時において、CheY-P分子は約100 ms以内にモーターと結合あるいは解離することが計測された。このように、我々は、細胞内シグナル伝達タンパク質によるシグナル伝達経路の出力制御を直接測定した。



Comments

細胞応答とそれを担う細胞内の情報伝達タンパク質を同時に捉えることで、大腸菌の中で行われている情報伝達メカニズムの一端を、タンパク質の動態として理解することができるようになりました。今後、同様の手法で細胞の振る舞いと細胞内のタンパク質動態を同時に捉えていくことで、細胞の中で行われている情報伝達メカニズムの解明に近づけると期待されます。また、バクテリアの情報伝達システムは真核細胞のシステムにも共通する部分があるため、今後の研究によって生命に普遍的に存在する情報処理システムを考察する上でも重要な知見をもたらすと考えられます。

線虫 (*Caenorhabditis elegans*) における嗅覚受容体のスクリーニングにより高濃度および低濃度の匂い物質を異なる受容体が感知していることが明らかに

Screening of Odor-Receptor Pairs in *Caenorhabditis elegans* Reveals Different Receptors for High and Low Odor Concentrations



広津 崇亮

九州大学大学院 理学研究院 生物科学部門 助教

広津 崇亮

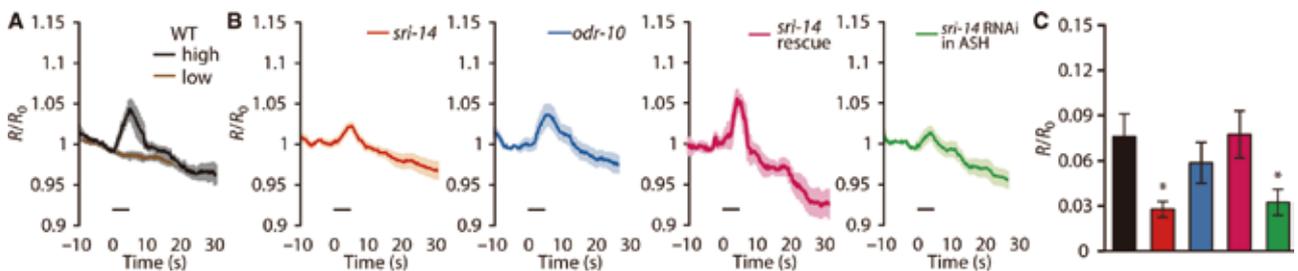
Gun Taniguchi¹, Takayuki Uozumi¹, Keisuke Kiriya¹, Tomoko Kamizaki², and Takaaki Hirotsu^{1,2*}

¹ Graduate School of Systems Life Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8581, Japan.
² Department of Biology, Faculty of Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8581, Japan.
* Corresponding author E-mail: hirotsu.takaaki.056@m.kyushu-u.ac.jp

嗅覚系はさまざまな匂い物質を感知して応答する。嗅覚受容体は、ほとんどの生物ではGタンパク質（ヘテロ三量体グアニンヌクレオチド結合タンパク質）共役受容体であり、揮発性または可溶性の匂い物質と直接結合する。哺乳類のゲノムと比較すると、線虫 (*Caenorhabditis elegans*) のゲノムにはより多くの推定上の嗅覚受容体遺伝子が含まれており、線虫の嗅覚受容体と匂い物質の関係が組み合わせ的に複雑になりうることを示唆している。われわれは、RNA干渉 (RNAi) スクリーニングを用いて、特異的な匂い物質への応答に必要な線虫の嗅覚受容体を同定した。このスクリーニングで、11の匂い物質と関連する194の嗅覚受容体候補遺伝子が同定された。さらに、われわれは高濃度のジアセチルの感知に関与するものとしてSRI-14を同定した。レスキュー実験および神経特異的RNAi実験では、SRI-14が化学感覚神経であるASH神経特異的に機能し、回避応答を引き起こしていることが示された。カルシウムイメージングでは、ASH神経は高濃度のジアセチルのみに応答し、別の化学感覚神経であるAWA神経は低濃度と高濃度の両方に反応することが明らかにされた。

B

Odorant	Number of candidate genes
<i>Attractants</i>	
Isoamyl alcohol (Iaa)	21
Benzaldehyde (Bz)	50
Butanone (Bu)	17
Pentanedione (Pd)	39
Pyrazine (Py)	56
Trimethylthiazole (Tmt)	22
<i>Repellents</i>	
Nonanone (Nona)	4
Octanol (Oct)	10
High Iaa	1
High Bz	7
High Diacetyl (Da)	28



Comments

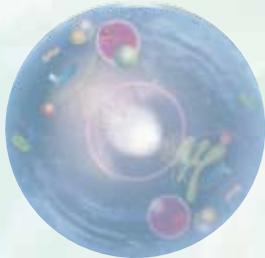
線虫はヒトの3倍強の1200個以上の嗅覚受容体遺伝子を持っています。しかし、匂いと受容体との関係について明らかになっているのは、たった1つでした。そこで匂いと受容体との関係を網羅的に明らかにする試みに挑戦しました。膨大な数の受容体遺伝子を1つ1つRNAiによりノックダウンして、線虫の匂いへの走性を調べるという大変な作業でしたが、学生達の協力も得て成し遂げることができました。最終的に、実際に機能している受容体を同定できたのは嬉しかったです。

1200個の嗅覚受容体数は、実は犬とほぼ同数です。犬は嗅覚の優れた生物ということで麻薬探知などに使われていますが、線虫も同様の活用ができるかもしれません。また本研究の技術を用いれば、線虫が感じられる匂いの受容体を特定できるので、匂いと受容体の結合をもとにした人工センサが作れるのではないかと夢見ています。

SRI-14の機能を欠損させると、高濃度ジアセチルに対するASHの応答が妨げられ、ODR-10の機能を欠損させると、低濃度の匂い物質に対するAWAの応答が低下した。SRI-14を異所的に発現させた化学感覚神経は、高濃度のジアセチルに反応するようになった。このように線虫には、嗅覚受容体レベルおよび感覚神経レベルで成立する濃度依存的に匂い物質を感知する機構がある。

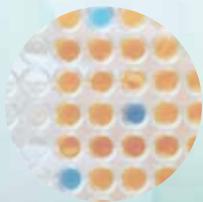


セルベース
アッセイ

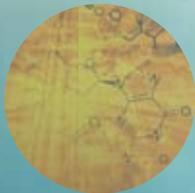


INTEGRATED SOLUTIONS FOR IMPROVING HUMAN HEALTH

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



生理活性物質



プロテオスタシス
& エピジェネティクス



ゲノミクス

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
製品はコスモ・バイオが責任をもってお届けいたします



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/>

(12061)