

コスモ・バイオは、
Science Signaling の

細胞シグナル伝達のトップジャーナル — 米国科学振興協会 (AAAS) 発行 —

日本語サイトを運営しています。

Science Signaling



Science Signaling Japan brought to you by COSMO BIO



コスモバイオ 🔍

Science Signaling とは？

Cell Signaling (シグナル伝達) の先進的研究成果を発信する週刊の web ジャーナルです。本誌は 1999 年に米国科学振興協会 (AAAS) から *Signal Transduction Knowledge Environment (STKE)* として創刊され、2008 年からは「*Science Signaling*」に名称を変えて、シグナル伝達分野の最新情報を毎週お届けしています。

投稿受付中！
本誌 4 ページ「*Science Signaling* 投稿について」もぜひご覧ください。



毎週水曜日更新
<http://www.cosmobio.co.jp/> にて公開中

2018 Issue
Science Signaling

Japanese Scientists in *Science Signaling* 2017

シグナリングに載った
日本人研究者



このJapanese Scientists in *Science Signaling* 2017では、2017年の1年間にシグナリングに論文が掲載された日本人研究者・グループを紹介しています。誌面の都合上、または著者本人のご意向により、すべての日本人著者を紹介しているわけではありませんが、その旨ご了承ください。

所属名、共著者名、本文から図表の選定まで、すべて著者の皆様からご提供いただいたものです。特に、掲載論文については、日本語で分かりやすくご解説いただいておりますので、シグナリングに掲載された図表とは異なるものを使用している場合があります。また、記載の所属先やメールアドレス、URLなど一切の情報は、2018年1月時点のものになります。

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、必ず原文にてご確認ください。

発行元

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

協賛

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
TEL: 03-5632-9610 FAX: 03-5632-9619
<http://www.cosmobio.co.jp>

企画・翻訳・編集

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

表紙デザイン

株式会社大伸社 東京本社
〒151-0051 東京都渋谷区千駄ヶ谷 2-9-9
TEL: 03-3405-0603 FAX: 03-3405-0653
<http://www.daishinsha.co.jp/>

発行日

2018年3月

© 2018 American Association for the Advancement of Science (AAAS). All Rights Reserved.

Science Signaling

Japanese Scientists in *Science Signaling* 2017

シグナリングに載った日本人研究者

ご挨拶

米国科学振興協会 (AAAS) の公式刊行物である *Science Signaling* は、世界的な科学学術誌 *Science* の姉妹誌として、Cell Signaling (シグナル伝達) に関する先進的な研究成果を毎週発信しています。同誌は1996年にSignal Transduction Knowledge Environment (STKE) として創刊され、今に至るまで飛躍的な発展を遂げている生物学の基盤を支えてきました。

この「シグナリングに載った日本人研究者」は、「サイエンス誌に載った日本人研究者」の姉妹冊子として2015年に刊行され、通算4号目を数えます。本冊子には、2017年に *Science Signaling* で発表された8件の研究を紹介しています。誌面に掲載されたアブストラクトの翻訳に加え、それぞれの論文の著者の方々より寄稿いただいた、研究の論点をわかりやすく記した解説文を掲載しています。

シグナル伝達の研究は、単なる生物学の一領域という位置づけを超えて、生体制御機構のあらゆる側面に関わる重要な知見をもたらしています。今回取り上げた研究も、がんや免疫学に加えて炎症機構や酸化ストレス、細胞の生存および増殖など、広範な研究領域を横断する多様なラインナップとなりました。同時に、どの研究も新規治療法の開発や臨床応用に向けての大きな一歩につながる知見であることは疑いありません。本誌が、生命科学研究に携わる多くの方にとってインスピレーションの基盤となることを祈念しています。

最後に、本誌の制作にあたり、ご多忙の中、ご協力いただきました日本人研究者の皆様にご心より御礼申し上げます。そして、多大なるご支援を賜りましたコスモ・バイオ株式会社様に深く感謝申し上げます。

2018年3月
編集チーム一同

Japanese Scientists in *Science Signaling* 2017

シグナリングに載った日本人研究者

Science Signaling 投稿について 4

2月7日号 **Research Article** マクロファージのプロスタグランジン E₂-EP2-NF-κB 経路が
脳動脈瘤の治療標的候補となる 6

Prostaglandin E₂-EP2-NF-κB signaling in macrophages as a potential therapeutic target for intracranial aneurysms

京都大学大学院 医学研究科 次世代免疫制御を目指す創薬医学融合拠点 特定准教授

(現 国立循環器病研究センター 研究所 分子薬理部 室長) 青木 友浩

京都大学大学院 医学研究科 メディカルイノベーションセンター センター長 成宮 周

4月11日号 **Research Article** 転写因子 MAFK は GPNMB と EMT を誘導し
トリプルネガティブ乳がん細胞の悪性を促進する 8

The transcription factor MAFK induces EMT and malignant progression of triple-negative breast cancer cells through its target GPNMB

筑波大学 医学医療系 実験病理学研究室 助教 沖田 結花里

筑波大学 医学医療系 実験病理学研究室 教授 加藤 光保

5月16日号 **Research Article** 妊娠高血圧マウスにおける Nrf2 の不活性化は、
胎盤血管新生の促進を介して、母体と胎仔の症状を改善する 10

Nrf2 inactivation enhances placental angiogenesis in a preeclampsia mouse model and improves maternal and fetal outcomes

東北大学東北メディカル・メガバンク機構 地域医療支援部門 助教

東北大学大学院 医学系研究科 医化学分野

東北大学大学院 医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野

東北大学大学院 医学系研究科 酸素医学分野

(現 山梨県立中央病院 糖尿病内分泌内科) 柗津 昌広

Medical Instructor, Division of Nephrology, Department of Medicine, Duke University

東北大学大学院 医学系研究科 医化学分野

東北大学大学院 医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野

Division of Nephrology-Hypertension, Northwestern University, Feinberg School of Medicine 相馬 友和

東北大学大学院 医学系研究科 酸素医学分野 准教授 鈴木 教郎

東北大学大学院 医学系研究科 医化学分野 教授

東北大学東北メディカル・メガバンク機構 機構長 山本 雅之

6月6日号 **Research Resource** IRE1α はアポトーシス抵抗性を付与することによって
ウイルス感染を促進する 12

IRE1α promotes viral infection by conferring resistance to apoptosis

Waldemar Von Zedtwitz Professor, Department of Immunobiology and of Molecular, Cellular and Developmental Biology, Yale University

Investigator, Howard Hughes Medical Institute 岩崎 明子

Postdoctoral fellow, Department of Immunobiology, Department of Laboratory Medicine, Yale University

(現 Assistant professor, Department of Laboratory Medicine, University of Washington) Susan L. Fink

金沢医科大学 総合医学研究所 生命科学研究領域 細胞医学研究分野 教授 岩脇 隆夫

7月4日号 **Research Article** TGF-β は TRAF6 を介する p85α のユビキチン化によって
PI3K-AKT シグナル伝達と前立腺がん細胞遊走を促進する 14

TGF-β promotes PI3K-AKT signaling and prostate cancer cell migration through the TRAF6-mediated ubiquitylation of p85α

昭和薬科大学 生化学研究室 教授 伊東 進

Professor, Unit of Pathology, Department of Medical Biosciences, Umeå University

Ludwig Institute for Cancer Research and Science for Life Laboratory, Uppsala University Maréne Landström

Postdoctoral fellow, Ludwig Institute for Cancer Research and Science for Life Laboratory, Uppsala University

(現 Department of Medical Biochemistry and Microbiology, Uppsala University) Anahita Hamidi

7月18日号 **Research Article** STING は外来性 DNA を認識する Ku70 を介しての
IFN-λ1 産生に必須のシグナルメディエーターである 16

STING is an essential mediator of the Ku70-mediated production of IFN-λ1 in response to exogenous DNA

Staff Scientist, Laboratory of Human Retrovirology and Immunoinformatics,

Frederick National Laboratory of Cancer Research 隋 洪艳

Lab Chief, Sr. Principal Scientist, Laboratory of Human Retrovirology and Immunoinformatics,

Frederick National Laboratory of Cancer Research 今道友純

8月29日号 **Research Article** プロテインキナーゼ N3 は Wnt5a-Ror2 シグナル伝達にตอบสนองして
破骨細胞による骨吸収を促進する 18

Protein kinase N3 promotes bone resorption by osteoclasts in response to Wnt5a-Ror2 signaling

松本歯科大学 口腔生化学講座 講師 上原 俊介

松本歯科大学 総合歯科医学研究所 硬組織機能解析学 教授 小林 泰浩

10月31日号 **Research Article** マウス造血細胞の内在性レチノイド X 受容体リガンド 20

Endogenous retinoid X receptor ligands in mouse hematopoietic cells

Senior Scientist, Diabetic Cardiovascular Disease Center, Washington University School of Medicine 藤原 英治

Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Washington University School of Medicine John S. Welch

Science Signaling 投稿について

Science Signaling は、Cell Signaling (シグナル伝達) を対象とした最先端の研究成果を取り上げる週刊の科学専門誌です。広範な分野の研究に重要な影響を与えるシグナル伝達について、最新の知見を取りまとめ、利用可能なデータとして提供することが本誌の主要な目的です。

以下に、*Science Signaling* の Information for Authors (投稿規定) の簡易日本語版を掲載します。あくまでこの記事は抜粋版であり、すべての規定を網羅しているわけではないことをご了承ください。投稿前には、後述のウェブサイトで、最新の完全版を必ずご確認ください。

掲載される論文・記事の種類

Research Articles : シグナル伝達に関する画期的な研究成果を発表する原著論文。主なテーマは細胞内/細胞間/生体内のシグナル伝達および関連する生体制御機構。構成はアブストラクト、本文 (Introduction, Results, Discussion, Materials and Methods)。論文の理解、評価に必要なではない場合のみ Supplementary Material として別途添付可。

Research Resources : Research Article に投稿された論文の中から、新しい評価ツールや技術、データベース等を紹介する仮説駆動型の研究ではない記事。

Perspectives : 最新の研究の進展について著者の見解を主張する記事。

http://stke.sciencemag.org/sites/default/files/PerspectiveInstructions_0.pdf

Focus : *Science Signaling* で発表された論文に対するコメントリー。

<http://stke.sciencemag.org/sites/default/files/FocusInstructions.pdf>

Reviews : シグナル伝達研究の新たな展開についての総説。読者の理解を容易にするため、教科書レベルで解説した「注釈 (gloss)」を適宜付ける。

http://stke.sciencemag.org/sites/default/files/ReviewInstructions_0.pdf

より焦点を絞った Mini-Reviews として投稿することも可能。

http://stke.sciencemag.org/sites/default/files/miniReviewInstructions_0.pdf

Protocols : 著者独自の視点に基づいた研究の手法について、step-by-step で紹介する記事。

http://stke.sciencemag.org/sites/default/files/ProtocolInstructions_0.pdf

原稿の作成

参考文献および注記 : 引用する順に番号を付す (本文、参考文献の本文、図表説明文の順)。発表前の論文や私信は含めない。番号は重複しないようにし、組み合わせたり、注記に参考文献を含めたりしないこと。op., cit., または ibid. は使用しないこと。

図表 : すべて本文と同じファイルに含める。登場順に番号を付ける。論文の種類により規定が異なるので、それぞれの instructions for authors にて詳細を確認すること。

図説明文 (legend) : 本文と参考文献の間に記載。図中で使用する用語、略語、記号および単位は、本文と揃えること。図のタイトルを 1 行目として記載。

表 : 本文を補足するものとし、同じ内容を重複して記述しないこと。登場順に番号を付ける。表説

明文 (legend) の 1 文目は、記述的な短いタイトルとする。各カラムには見出しを付け、測定単位を括弧内表示。同一カラム内で単位を変更しないこと。

Supporting Materials : 印刷媒体では提供できない、論文の内容を補完するための資料。サイズが大きなデータ、ビデオまたは音声ファイルなど。各資料について簡単な説明を記載する。

ポリシー

Science Signaling に掲載される論文の著者に対し、AAAS は研究における貢献、論文の内容に対する責任、利益相反などについて適切な情報の開示を求めています。投稿の際には、関連する書類の提出が必要です。

Science Signaling における研究成果の発表に関するポリシーは、*Science* に準ずるものとします。

Science: editorial policies http://www.sciencemag.org/authors/science-editorial-policies?_ga=1.255343240.1234286584.1432097703

また出版倫理に関する事項については、Instructions for Authors のページを必ず投稿前にご確認ください。

投稿

Science Signaling では、オンラインで論文の投稿を受け付けています。ファイル形式等の詳細は論文・記事の種類ごとに定めています

Science Signaling 投稿規定

Information for Authors (一般的な情報)

<http://stke.sciencemag.org/about/ifora>

Initial Submission Instructions (初回投稿原稿の作成)

http://stke.sciencemag.org/sites/default/files/ResearchArticle_Initial_0.pdf

Figure Preparation Instructions (図表に関する規定)

http://www.sciencemag.org/sites/default/files/Figure_prep_guide.pdf?_ga=1.19934392.1234286584.1432097703

Science Signaling Authorship and Conflict of Interest Form

http://stke.sciencemag.org/sites/default/files/SciSignalAuthorshipform_0.pdf

オンライン投稿システム

<https://cts.sciencemag.org>

論文投稿に関する問い合わせ先

E-mail: sciencesignalingeditors@aaas.org

<http://stke.sciencemag.org/feedback>

マクロファージのプロスタグランジン E₂-EP2-NF-κB 経路が脳動脈瘤の治療標的候補となる

Prostaglandin E₂-EP2-NF-κB signaling in macrophages as a potential therapeutic target for intracranial aneurysms

Juhana Frösen^{1,2,3} 福田 美雪⁴ 坂東 可菜^{5,6} 塩井 剛⁶ 辻 敬一⁷ Eliisa Ollikainen¹ 野崎 和彦⁷ Johanna Laakkonen⁸

¹ Neurosurgery Research Group, Biomedicum Helsinki

² Hemorrhagic Brain Pathology Research Group, NeuroCenter, Kuopio University Hospital

³ Department of Neurosurgery, NeuroCenter, Kuopio University Hospital

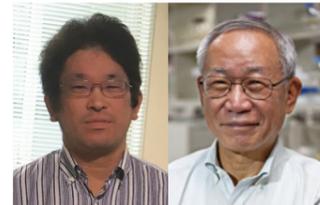
⁴ 京都大学大学院 医学研究科 次世代免疫制御を目指す創薬医学融合拠点

⁵ 理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター 生体モデル開発ユニット

⁶ 理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター 生体ゲノム工学研究チーム

⁷ 滋賀医科大学 脳神経外科学講座

⁸ Department of Molecular Medicine, A.I. Virtanen Institute, University of Eastern Finland



青木 友浩 Tomohiro Aoki

京都大学大学院 医学研究科 次世代免疫制御を目指す創薬医学融合拠点 特定准教授 (現 国立循環器病研究センター 研究所 分子薬理部 室長)

成宮 周 Shuh Narumiya

京都大学大学院 医学研究科 メディカルイノベーションセンター センター長



青木 友浩 E-mail: tomoaoki@kuhp.kyoto-u.ac.jp
所在地: 565-8565 大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号
U R L: http://www.ncvc.go.jp/res/divisions/pharmacology/
成宮 周 E-mail: snaru@mfour.med.kyoto-u.ac.jp
所在地: 606-8507 京都市左京区聖護院川原町53
U R L: http://www.mic.med.kyoto-u.ac.jp/index.php

Abstract

脳動脈瘤は頻度の高い疾患である。脳動脈瘤に対しては未治療であることも多いが、一旦破裂するとくも膜下出血を発症する。くも膜下出血は一旦発症すると予後不良であるため、脳動脈瘤の進展と破裂を予防することがきわめて重要である。脳動脈瘤は、単球走化性タンパク質-1 (MCP-1) により誘発されるマクロファージ浸潤、転写因子である核内因子κB (NF-κB) 活性化により仲介されるマクロファージ活性化、プロスタグランジン E₂ (PGE₂) およびプロスタグランジン E 受容体サブタイプ2 (EP2) による炎症経路に起因する、脳動脈壁の慢性炎症によって生じることが明らかとなっていた。初めに我々はヒト脳動脈瘤病変において、EP2 およびシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) と、マクロファージ浸潤数との相関を確認した。続いて、マウスにおいて脳動脈瘤発生・進展時の NF-κB 活性化の時空間的パターンを観察したところ、NF-κB は最初に外膜に存在するマクロファージと内皮細胞において活性化され、続いてその活性化が動脈壁全体に波及することが示された。Ptger2 (EP2 をコードする) をマクロファージ特異的に欠失したマウス、または、NF-κB 活性化を阻害する IκBα 変異体をマクロファージ特異的に発現したマウスにおいては、病変部へのマクロファージ浸潤と病変部での NF-κB 活性化が抑制されると共に脳動脈瘤の発生が少なかった。培養細胞において、EP2 経路は 腫瘍壊死因子-α (TNF-α) と協調して NF-κB を活性化させ、Ptgs2 (COX-2 をコードする) などの炎症関連遺伝子群の発現を相乗的に誘導した。また、EP2 経路は、RNA 結合タンパク質 HuR を活性化させることによって、Ccl2 (MCP-1 をコードする) mRNA を安定化させ Ccl2 の発現を亢進した。EP2 アンタゴニストを投与されたラットでは、マクロファージの浸潤と脳動脈瘤の形成および進行が抑制された。よって、マクロファージ内に存在する EP2 によるシグナル伝達経路は、上述のように、脳血管内での炎症反応を増幅し慢性化することによって、脳動脈瘤の発生・進展を促進する。これらの結果は、したがって、EP2 アンタゴニストが脳動脈瘤に対する手術に代わる薬物治療法となる可能性があることを示している。

Figure and Note

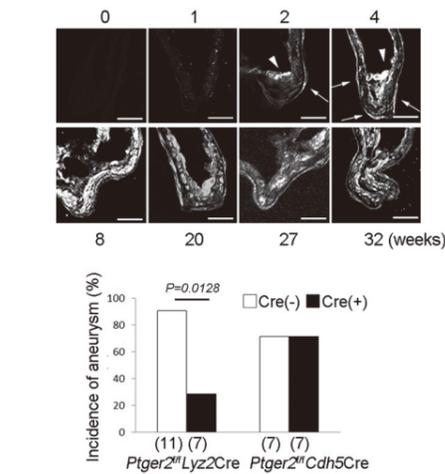


図1: マクロファージに存在する EP2 経路による脳動脈瘤形成抑制作用。上段: NF-κB 活性化レポーターマウスを用いた脳動脈瘤誘導。初期では、マクロファージ(矢頭)と内皮細胞(矢印)での活性化が検出できる。下段: マクロファージ特異的 EP2 欠損 (Ptger2^{fl/y}Lyz2Cre mouse) による脳動脈瘤形成抑制作用。

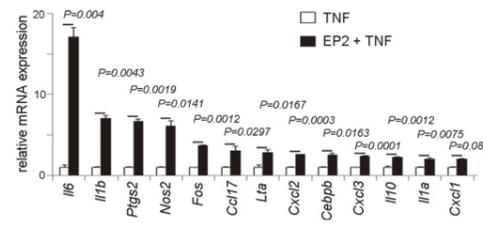
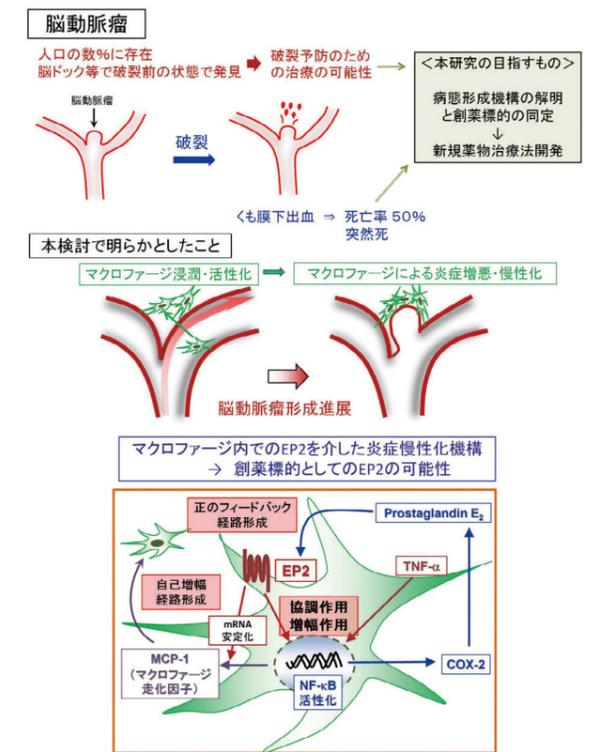


図2: EP2 経路による TNF-α と協調的な炎症増幅作用。TNF-α にて刺激した初代培養マクロファージにおける EP2 刺激薬による炎症関連遺伝子群の発現増強作用の PCR array 解析での検討。EP2 刺激は多くの炎症関連遺伝子の発現を増強する。

脳動脈瘤病変内での炎症慢性化制御機構を解明

くも膜下出血は、医療技術が発達した現在でなお 50% に迫る死亡率を有する社会的損失の大きな疾患です。その原因疾患である脳動脈瘤は人口の数 % に存在する疾患で、脳ドック等により破裂しない状態で多く見つかります。そのため、瘤の破裂を予防することが可能ですが、その手段としては手術療法しか存在しません。よって、脳動脈瘤の形成進展制御機構を明らかとし、より安全な薬物治療法を開発することが社会的なニーズです。



近年の一連の検討から、脳動脈瘤形成進展にマクロファージによる炎症反応が重要であることや、炎症反応の仲介因子として NF-κB 活性化やプロスタグランジン E₂ (PGE₂) の受容体の一種である EP2 の経路が重要であることが示されています。しかし、これらの因子がどのように病態の形成進展に寄与するかの詳細は不明でした。そのため、我々はこれらの疑問を解決すべく検討を行いました。

初めに、ヒトの脳動脈瘤標本を使用して EP2 と PG 産生酵素である COX-2 の発現とマクロファージの浸潤数との間に正の相関関係があることを見出しました。引き続き脳動脈瘤モデル動物を使用して、病変部での炎症反応の推移を NF-κB 活性化を指標に検証しました。すると瘤形成初期では内皮細胞と浸潤マクロファージで活性化が認められましたが、病変の進行につれ炎症反応は病変部の血管壁全層へ波及していきました。そこで、内皮細胞とマクロファージそれぞれに特異的に NF-κB を抑制ないしは EP2 を欠損させ瘤形成がどのように影響されるかを検証しました。その結果、マクロファージ特異的な NF-κB 抑制や EP2 欠損のみが瘤形成や病変部での炎症反応を抑制することを明らかとしました。さらに、マクロファージ特異的な EP2 欠損により病変部全体での炎症反応がほぼ完全に抑制されたことから、病変部で生じている炎症反応が同経路で制御されることが示唆されました。引き続き行った細胞実験では、EP2 刺激は単独でも NF-κB 活性化が可能でしたがその効果は TNF-α と比し弱い作用でした。一方で EP2 経路による炎症慢性化制御機構として、1) TNF-α と協調的に炎症関連遺伝子群の発現を増幅すること、2) 増幅される遺伝子に COX-2 が含まれているため EP2-NF-κB-COX-2 経路を含む正のフィードバック経路が形成されること、3) マクロファージ走化因子 MCP-1 では mRNA の安定化を介し TNF-α による MCP-1 誘導を増強すること、4) それによりマクロファージ間の自己増幅経路を形成すること、を明らかとしました。よって、EP2 経路は炎症反応の増幅・慢性化因子として機能することが明らかとなりました。最後に、選択的 EP2 阻害薬をモデルラットに投与することで EP2 が脳動脈瘤の進展を抑制する治療薬の標的因子となり得ることを確認しました。

我々は、脳動脈瘤がマクロファージに制御される脳血管壁の慢性炎症性疾患であること、EP2 経路が炎症慢性化の要として機能すること、EP2 が創薬標的となり得ることを示しました。さらに、慢性炎症は癌等の様々な疾患に共通の病態形成基盤であるために、本検討で見出された知見はそれらの病理理解や新規治療法開発へも広く役立つことが期待できます。

脳動脈瘤研究からより普遍的な炎症制御機構の解明に向けて

我々は現在国立循環器病研究センター 研究所分子薬理部および京都大学医学研究科先端医療基盤共同研究講座において脳動脈瘤の病態形成機構の解明と新規薬物治療法・診断法の開発を目指し日々研究を進めております。すなわち、くも膜下出血をなくすという壮大ですが社会的に重要なテーマに対してのトランスレーショナルリサーチを展開しております。また、脳動脈瘤研究を端緒としておりますがプロスタグランジン経路による炎症慢性化機構の解明やマクロファージによる炎症反応制御機構といった他分野にも応用可能なより普遍的な機構の解明や、一般化した概念の確立を目指し研究を進展させつつあります。御興味のある方におかれましてはぜひご連絡いただけますと幸いです。



転写因子 MAFK は GPNMB と EMT を誘導し トリプルネガティブ乳がん細胞の悪性を促進する

The transcription factor MAFK induces EMT and malignant progression of triple-negative breast cancer cells through its target GPNMB

木村 美範¹ Rudy Xie¹ Chen Chen¹ Larina Tzu-Wei Shen¹ 小嶋 ゆりか¹
鈴木 裕之¹ 村谷 匡史² 齋藤 正夫³ 仙波 憲太郎⁴ Carl-Henrik Heldin⁵

¹ 筑波大学 医学医療系 実験病理学研究室

⁴ 早稲田大学 先進理工学部 生命医科学科

² 筑波大学 医学医療系 ゲノム生物学教室

⁵ Ludwig Institute for Cancer Research, Science for Life Laboratory, Uppsala University

³ 山梨大学 医学部・大学院総合研究部・医学域 生化学講座第2教室



左から沖田 結花里、加藤 光保

沖田 結花里 Yukari Okita
筑波大学 医学医療系 実験病理学研究室 助教

加藤 光保 Mitsuyasu Kato
筑波大学 医学医療系 実験病理学研究室 教授



沖田 結花里 E-mail : yukari-okita@md.tsukuba.ac.jp
所在地 : 305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1
筑波大学 医学医療系 実験病理学研究室 (医学医療系棟7階)
U R L : http://www.md.tsukuba.ac.jp/epatho/
加藤 光保 E-mail : mit-kato@md.tsukuba.ac.jp

Abstract

トリプルネガティブ乳がん(TNBC)は進行が速く、治療が困難ながんである。たとえば、トランスフォーミング増殖因子-β (TGF-β)は、TNBCの進行および転移形成を促進するが、正常な組織や初期病変においては腫瘍抑制という反対の役割を果たすことから、治療標的とするには困難が伴う。したがって、TNBCのさらなる分子特性解析により、分子標的療法の開発につながる有用な情報もたらされ、患者の予後が改善されることが望まれる。私たちは、TGF-βにより誘導される小MAF群転写因子に属する、MAFKが、ヒトTNBCと進行性マウス乳がん細胞株に高く発現することを見出した。MAFKは、4T1細胞のマウス皮下移植モデルにおいて、腫瘍形成性増殖と転移を促進することが示された。マウス乳線上皮NMuMG細胞にMAFKを過剰発現させると、上皮間葉転換(EMT)が誘導され、マウス皮下移植実験において腫瘍形成と浸潤が促進された。MAFKは、Glycoprotein nmb(GPNMB)をコードする遺伝子の発現を誘導した。MAFKと同様に、NMuMG細胞にGPNMBを過剰発現させると、EMT、腫瘍形成、浸潤が誘導された一方、乳がん細胞においてGPNMBをノックダウンすると、腫瘍の増殖と進行が抑制された。さらにTNBC患者において、MAFKおよびGPNMBの発現に予後不良との相関が認められた。これらの結果から、MAFKとその標的遺伝子GPNMBが、TNBC細胞の悪性進行に重要な役割を果たし、TNBC患者の新たな治療標的となる可能性があることが示唆される。

Figure and Note

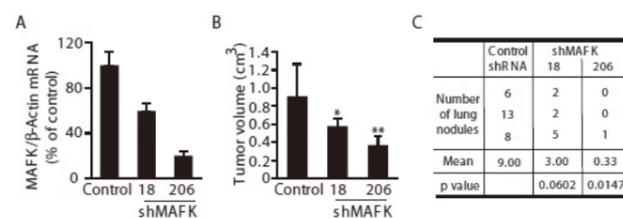


図1: MAFKは乳がんの腫瘍形成および転移形成を促進する

マウス乳がん由来4T1細胞よりMAFKノックダウン細胞株(shMAFK18, 206)を樹立した(A)。MAFKノックダウン細胞ではマウス皮下移植による腫瘍形成(B)および肺転移(C)が抑制された。

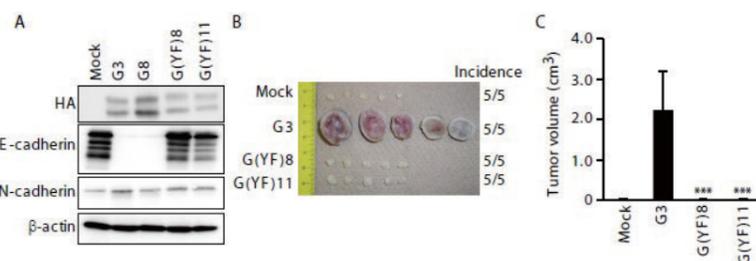


図2: GPNMBは細胞内ドメインのチロシン残基を介してEMTおよび腫瘍形成能を誘導する。GPNMB野生型の発現細胞株(G3, G8)ではE-cadherinが抑制されているが、細胞内ドメインにあるhemITAMの変異体(YF変異体)の発現では抑制されない(G(YF)8, G(YF)11)(A)。マウス皮下移植実験によって、野生型発現細胞は腫瘍を形成するが、YF変異体は腫瘍形成の誘導能が消失していた(B, C)。

トリプルネガティブ乳がんに対する新しい治療標的の同定

乳がんは、成人女性において最も罹患率が高いがんです。乳がんの薬物療法では、治療薬の選択に際してサブタイプ分類が重要になります。これは、ホルモン受容体であるエストロゲン受容体(ER)、プロゲステロン受容体(PR)および上皮増殖因子受容体(HER)2の発現の有無による分類法です。中でもER、PRおよびHER2の発現のないトリプルネガティブ乳がんは良い治療薬がない上に転移しやすく予後が悪いことが知られており、トリプルネガティブ乳がんの治療を可能にする医薬品の開発が切望されています。

トランスフォーミング増殖因子(TGF)-βは、TGF-αと協調的に働いて細胞の形質転換を誘導する液性因子として1981年に同定されました。その後TGF-αは上皮増殖因子(EGF)ファミリーに属し、細胞の増殖に関与することが判明し、がんとの関係が次々と明らかになりました。一方TGF-βは、がんの発生・進展において二面的に作用することが知られています。正常組織やがん化の初期過程で、TGF-βは細胞の増殖を抑制し、がんの抑制に働きますが、悪性化の過程では、TGF-βによるEMTや血管新生の誘導は、がんの促進に働くと考えられています。つまり、TGF-βを標的としたがん治療薬の開発は特に難しいと言えないのでしょうか。そこで今回の研究では、TGF-βによって誘導される転写因子MAFKとその標的遺伝子であるGPNMBに着目し、乳がんの腫瘍形成および転移形成における役割について調べました。

私たちは、トリプルネガティブ乳がんMAFKという転写因子の発現が高いこと、GPNMBという膜タンパク質の発現がMAFKによって上昇することを新たに見つけました。GPNMBもまた、トリプルネガティブ乳がんが発現が高いことが知られていましたが、どのように腫瘍形成や転移形成に関与するのか不明な点もありました。この研究では、培養細胞やマウスを用いて、正常な乳線上皮由来の細胞にMAFKやGPNMBを高発現させると腫瘍形成が促進される一方で、発現の高い乳がん細胞においてMAFKやGPNMBの発現をノックダウンすることで、腫瘍形成や転移が抑制されることを証明しました。またMAFKやGPNMBが、がん細胞の浸潤・転移に関与すると言われている上皮間葉転換(EMT)という現象を引き起こすことも新たに見つけました。

GPNMBは膜タンパク質であり、細胞の外側からもアプローチすることができるという利点があります。こういった種類のタンパク質は、がんの治療薬を開発する際の標的になりやすいと考えられています。米国ではすでに、抗GPNMB抗体を用いた治療薬の臨床試験が始まっていますが、私たちも今後、それとは違う方法でGPNMBを標的とした新しい治療薬の開発を行いたいと考えています。GPNMBは乳がんだけでなく、様々ながん種で発現が亢進していることが知られていますが、特にがん細胞における発現制御機構については不明な点が多いので、この点についても明らかにしていきたいと考えています。またGPNMBがどのように腫瘍形成やEMTを誘導するのかなど、より詳細な機能解析も進めて行きたいと考えています。

筑波大学 医学医療系 実験病理学研究室

私たちは、がんが発生・進展する機序を分子レベルで明らかにし、新しい診断法・治療法の確立に貢献することを目指して研究しています。日本を含め10か国の出身者からなる多国籍研究室であることも特徴の一つです。皆が互いから学び、成長できる環境の中、独自の面白い研究を展開できるよう日々勤めています。



妊娠高血圧マウスにおけるNrf2の不活性化は、胎盤血管新生の促進を介して、母体と胎仔の症状を改善する

Nrf2 inactivation enhances placental angiogenesis in a preeclampsia mouse model and improves maternal and fetal outcomes

Lei Yu¹ 関根 弘樹^{1,3} 高橋 信行^{2,5} Andrew Zu-Sern Wei⁴ 伊藤 貞嘉² 深水 昭吉⁶ Zsuzsanna K. Zsengeller^{7,8} 中村 智洋⁹ 實澤 篤⁹ S. Ananth Karumanchi⁷

¹ 東北大学大学院 医学系研究科 医化学分野 ² 東北大学大学院 医学系研究科 薬学 臨床薬学分野
³ 東北大学大学院 医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野 ⁴ 筑波大学 生命領域学際研究センター
⁵ 東北大学大学院 医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野 ⁶ 東北大学 生命領域学際研究センター
⁷ Center for Vascular Biology, Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School
⁸ Division of Nephrology-Hypertension, Northwestern University, ⁹ Radikal Therapeutics Inc.
Feinberg School of Medicine ⁹ 東北大学東北メディカル・メガバンク機構



上段左から 祢津 昌広、相馬 友和
下段左から 鈴木 教郎、山本 雅之

祢津 昌広 Masahiro Nezu

東北大学東北メディカル・メガバンク機構 地域医療支援部門 助教
東北大学大学院 医学系研究科 医化学分野
東北大学大学院 医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野
東北大学大学院 医学系研究科 酸素医学分野
(現 山梨県立中央病院 糖尿病内分泌内科)

相馬 友和 Tomokazu Souma

Medical Instructor, Division of Nephrology, Department of Medicine, Duke University
東北大学大学院 医学系研究科 医化学分野
東北大学大学院 医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野
Division of Nephrology-Hypertension, Northwestern University, Feinberg School of Medicine

鈴木 教郎 Norio Suzuki

東北大学大学院 医学系研究科 酸素医学分野 准教授

山本 雅之 Masayuki Yamamoto

東北大学大学院 医学系研究科 医化学分野 教授
東北大学東北メディカル・メガバンク機構 機構長

Contact

鈴木 教郎 E-mail: sunorio@med.tohoku.ac.jp
所在地: 980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1
URL: http://www.med.tohoku.ac.jp/about/laboratory/191.html

Abstract

妊娠高血圧症の発症機序は不明であるが、胎盤に活性酸素種(ROS)の蓄積が共通して認められることから、ROSが妊娠高血圧症に関与すると考えられている。われわれは、レニン-アンジオテンシン系(RAS)の強制活性化により妊娠高血圧症を誘発したマウスモデルを用いて、酸化ストレス防御系であるKeap1-Nrf2経路を遺伝学的に改変することにより、妊娠高血圧症におけるROSの役割を検討した。Nrf2欠損によりマウスの抗酸化能が低下し、妊娠高血圧症の胎盤における酸化的DNA損傷が増強された。しかし、Nrf2欠損は妊娠高血圧マウスの母体と胎仔の生存率を向上させ、子宮内発育遅延も改善した。妊娠高血圧マウスの胎盤は血管網が減少するが、Nrf2を欠損することにより血管内皮細胞が増加し、正常胎盤と同レベルの血管網を構築することがわかった。一方、Nrf2を過剰に活性化させた妊娠高血圧マウスの胎盤では、血管新生に関与するケモカインおよびサイトカインの発現低下と血管新生の抑制が認められ、母体と胎仔の生存率が低下した。以上の結果から、ROSを介したシグナル伝達系は、妊娠高血圧症の胎盤における血管新生を誘導し、妊娠高血圧症の症状を改善させることが示唆された。

Figure and Note

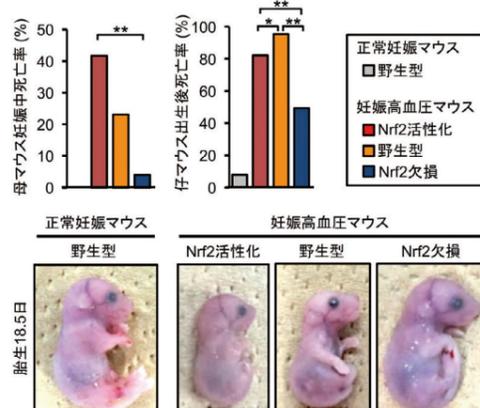


図1: 酸化ストレスが妊娠高血圧マウスの母仔の合併症を改善する。妊娠高血圧マウスは、正常妊娠マウスと比較して、母マウス(左上)と仔マウス(右上)の死亡率や胎仔発育遅延(下)を認めるが、高酸化ストレス状態の妊娠高血圧マウスはこれらの所見が改善した。

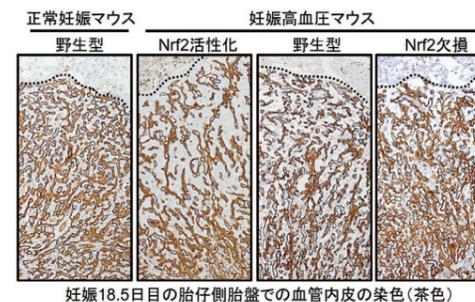


図2: 酸化ストレスが妊娠高血圧マウスの胎盤血管形成不全を改善する。妊娠高血圧マウスは、正常妊娠マウスと比較して胎仔側胎盤血管の発達障害が認められる。この症状は、Nrf2活性化により酸化ストレスを低下させると増悪し、Nrf2欠損によって酸化ストレスが亢進した状態では改善した。

酸化ストレスが妊娠高血圧症の病態を改善させる

妊娠高血圧症は、妊娠中期から高血圧を生じる疾患であり、胎児の発育を妨げ、母体の様々な臓器に障害をもたらします。また、全妊婦の3~5%と高頻度に発症し、重症の場合は命に関わるものの、病態解明が進んでおらず、妊娠の中断が唯一の治療法とされています。妊娠高血圧症では、胎盤で共通して活性酸素種(ROS)が蓄積し、酸化ストレスが亢進していることから、病態解明の鍵は酸化ストレスであると想定されていました。胎盤は、母体と胎児の血管が張り巡らされた、胎児にとって重要な生命維持臓器ですが、妊娠高血圧症では酸化ストレスが胎盤組織を障害し、病態を悪化させると考えられていたのです。そこで、10年ほど前に大規模な国際臨床研究が行われ、妊娠高血圧症に対する抗酸化剤の効果が検討されました。しかし、期待に反して、抗酸化剤は妊娠高血圧症において胎児の発育遅延をむしろ悪化させる可能性があるという結果が得られました。このような背景から、妊娠高血圧症と酸化ストレスの関係は複雑であり、妊娠高血圧症の病態解明には動物モデルを用いた詳細な研究が必要であると提唱されました。私たちは、転写因子Nrf2が生体内の酸化ストレスを除去するためのマスター制御因子であることを発見し、様々な遺伝子改変マウスを用いて、酸化ストレス防御系の分子機構を解明しつつありました。そのような背景から、妊娠高血圧症と酸化ストレスの関係を明らかにし、妊娠高血圧症の病態解明に貢献することを目指して、本研究を開始しました。

本研究では、妊娠中に高血圧を起こす遺伝子改変マウスを妊娠高血圧症のモデル動物として用いました。このマウスは胎仔の出生体重が低く、母仔ともに一定の割合で死亡します。これらの妊娠高血圧症と同様の所見は、Nrf2の抑制因子であるKeap1を遺伝子改変や薬剤投与の手法によって不活性化すると悪化しました(図1)。この結果から、Nrf2の活性化は酸化ストレスのレベルを下げ、妊娠高血圧症を重篤化させることがわかりました。また、前述の臨床研究の結果と合致する結果でした。次に、妊娠高血圧マウスのNrf2を欠損させることにより酸化ストレスレベルを上げると、症状が大幅に改善しました(図1)。さらに、マウスの胎盤を解析したところ、妊娠高血圧マウスは胎盤の血管の発達が障害されているものの、酸化ストレスレベルを上げると、正常妊娠マウスと同程度の胎盤血管が形成されることがわかりました(図2)。この点について詳細な解析を行ったところ、妊娠高血圧症の胎盤内では、酸化ストレスが血管新生に関わるケモカインやサイトカインの遺伝子発現を誘導するシグナルとして使われていることが明らかとなりました。以上の結果から、酸化ストレスは細胞障害性の高い悪玉因子とされてきましたが、妊娠高血圧症では善玉因子としての側面をもつことが示されました。また、発達不良となった胎盤血管に対し、酸化ストレスが血管の成長を促す作用を持つこともわかりました。

妊娠高血圧症は、母体と胎児の双方の健康を脅かす疾患ですが、その病態は複雑で、発症や悪化の原因がわかっていませんでした。今回の発見は、妊娠高血圧症における酸化ストレスの意外な効果を明らかにしたものであり、病態解明と治療法開発に繋がることが期待されます。

東北大学 大学院医学系研究科 酸素医学分野

酸素は私たちの生活にとって必須のエネルギー源であり、酸素の欠乏は生存を脅かす重大なストレス(低酸素ストレス)となります。一方、過剰な酸素は「酸化ストレス」となり、細胞を傷害することが知られています。当研究室では、酸素の過不足に起因する様々な病態を包括的に理解する「酸素医学」という新たな切り口の研究を展開しています。



IRE1αはアポトーシス抵抗性を付与することによってウイルス感染を促進する

IRE1α promotes viral infection by conferring resistance to apoptosis

Teshika R. Jayewickreme¹ Ryan D. Molony¹ Charles S. Landis² Brett D. Lindenbach^{3,4}

¹ Department of Immunobiology, Yale University
² Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of Washington
³ Department of Microbial Pathogenesis, Yale University
⁴ Department of Comparative Medicine, Yale University



左から岩崎 明子、Susan L. Fink、岩脇 隆夫

岩崎 明子 Akiko Iwasaki
Waldemar Von Zedtwitz Professor,
Department of Immunobiology and of Molecular,
Cellular and Developmental Biology, Yale University
Investigator, Howard Hughes Medical Institute

Susan L. Fink
Postdoctoral fellow, Department of Immunobiology,
Department of Laboratory Medicine, Yale University
(現 Assistant professor, Department of Laboratory Medicine,
University of Washington)

岩脇 隆夫 Takao Iwawaki
金沢医科大学 総合医学研究所 生命科学研究領域 細胞医学研究分野 教授

Contact 岩崎 明子 E-mail : akiko.iwasaki@yale.edu
所在地 : Department of Immunobiology, Yale University, New Haven, CT 06520, USA.
URL : https://medicine.yale.edu/lab/iwasaki/

Abstract

小胞体ストレス応答 (UPR) は、タンパク質フォールディングストレスを検知し緩和する、古くから知られている細胞経路である。UPRの構成要素であるXボックス結合タンパク質1 (XBP1) とイノシトール要求酵素 1α (IRE1α) は、I型インターフェロン (IFN) 応答を促進する。われわれは、*Xbp1* 欠損マウスの胚線維芽細胞およびマクロファージにおいて、抗ウイルス抵抗性が障害されていることを見出した。しかし、その原因は、I型IFN応答の欠損ではなく、むしろ*Xbp1* 欠損細胞がウイルス誘導性のアポトーシスを起こさないことであった。野生型細胞では、アポトーシスを起こす能力により感染が制限された。*Xbp1* 欠損細胞は概して、スクレアーゼIRE1αの活性化が関わる間接的機構を介して、内因性のアポトーシス経路に抵抗性を示した。アポトーシス促進性マイクロRNAであるmiR-125aの存在量のIRE1α依存的な減少と、それに対応する、抗アポトーシス性Bcl-2ファミリーメンバーの量の増加が認められた。XBP1非欠損細胞におけるC型肝炎ウイルス (HCV) タンパク質NS4BによるIRE1αの活性化も、アポトーシス抵抗性を付与し、ウイルス複製を促進した。さらにわれわれは、HCV感染患者から得た肝生検検体において、健常対照者の肝臓と比較して、IRE1αの活性化とmiR-125a存在量の減少の証拠を見出した。われわれの結果は、ウイルス感染細胞におけるIRE1αの生存促進性の役割を明らかにしており、IFN非依存的な抗ウイルス療法の標的候補を示唆している。

Figure and Note

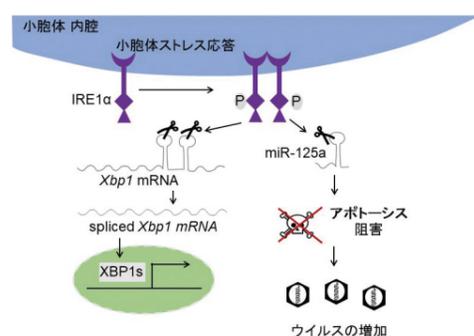


図1：小胞体ストレス応答のIRE1α経路とウイルスがアポトーシスに抵抗する経路

小胞体のストレスに応じてIRE1αが活性化され小胞体ストレス応答に必要な様々な遺伝子の転写を誘導するXBP-1タンパク質が創成される。一方IRE1αによりmiR-125aの切断が誘導されるとアポトーシスが阻害される。

ウイルスが増殖するために細胞の自死を阻害する新発見の経路

生物はウイルスとのたたかいで時には細胞を自死 (アポトーシス) させます。ウイルス複製・増殖工場と化せられた細胞を自ら破壊させるのです。そのためにアポトーシスを促進するタンパク質を創成します。このような働きにおいて細胞の小胞体が重要な役割を果たします。ウイルスにより細胞の恒常性が損なわれる (ストレスが発生する) と、小胞体では最終手段である自死を含め恒常性を維持するための様々な応答がとられます。この小胞体ストレス応答 (UPR) の1つの経路に小胞体の膜酵素IRE1αが重要な役割をします。IRE1αはストレスによりスイッチが入ると、RNA遺伝子 (XBP-1 mRNA) の一部を切り除いて (スプライシング)、正常なタンパク質折り畳みを促進する酵素などを創成できるように賦活します (図)。一方IRE1αは核酸分解機能を有し、他のRNAを切断することができます。これは制御されたIRE1依存性分解 (RIDD) として知られています。もし、ウイルスの感染によってIRE1αがアポトーシスを促進するタンパク質を創成するマイクロRNAを優勢に切断してしまえば、細胞は破壊されずにウイルスの複製は増強されます (図)。

この研究では、C型肝炎ウイルス (HCV) のようなウイルスは、RIDDによるアポトーシス促進性マイクロRNA (miR-125a) の切断を誘導して感染細胞の生存を可能にし、それらウイルスの複製を増強させることを発見しました。RIDD依存性抗アポトーシス表現型は、IRE1α核酸分解活性が上昇したXBP-1ノックアウト細胞でも観察されました。XBP-1ノックアウト細胞では、RIDDがmiR-125aを分解し、その結果、様々な形態のアポトーシス誘導刺激下でこれらの細胞の生存を促進するのです (図)。

まとめると、私たちはウイルス感染の標的となるIRE1α依存性の細胞生存促進機構の、以前は評価されていない経路を明らかにしました。本研究は、IRE1αのウイルス感染細胞の生存を促進する機構を標的とする新しい治療法を提供するものと期待されます。

病原体の入り口・粘膜における免疫応答

口、鼻、生殖器などにある粘膜は、生体の内部に通じる生体と外界の界面です。空港における入国管理や検疫が大切なように、粘膜における免疫は生体の健康と命にとって大変大事です。私たちの研究室では、実際に粘膜の細胞を培養した実験系や生きた動物の粘膜における免疫のメカニズムを調べます。この分野における最も基本的な問題の1つは、粘膜内の抗原がどのように抗原提示細胞によって取り込まれ、処理され提示されるかです。私たちの研究室の目標は、世界で重大な健康上の懸念がある病原体が自然の入り口・粘膜を通して侵入するとき、粘膜表面、特に樹状細胞 (DC) によってどのように免疫が開始され維持されるかを理解することです。私たちは、例えば生殖器路における単純ヘルペスウイルス、ジカウイルスおよび肺におけるインフルエンザ感染に対する免疫応答を研究しています。私たちの最終的な目標は、ウイルスや細菌 (病原体) の感染を防ぐための効果的なワクチンや殺菌剤の合理的な設計において、これらの研究で得た知識を活用することです。



TGF-βはTRAF6を介するp85αのユビキチン化によってPI3K-AKTシグナル伝達と前立腺がん細胞遊走を促進する

TGF-β promotes PI3K-AKT signaling and prostate cancer cell migration through the TRAF6-mediated ubiquitylation of p85α

Jie Song¹ Noopur Thakur² Anders Marcusson² Anders Bergh¹ Carl-Henrik Heldin^{2,3}

¹ Unit of Pathology, Department of Medical Biosciences, Umeå University
² Department of Medical Biochemistry and Microbiology, Biochemistry and Molecular Cell Biology, Uppsala University
³ Ludwig Institute for Cancer Research and Science for Life Laboratory, Uppsala University



左から伊東 進、Maréne Landström、Anahita Hamidi

伊東 進 Susumu Itoh
 昭和薬科大学 生化学研究室 教授

Maréne Landström
 Professor, Unit of Pathology, Department of Medical Biosciences, Umeå University
 Ludwig Institute for Cancer Research and Science for Life Laboratory, Uppsala University

Anahita Hamidi
 Postdoctoral fellow, Ludwig Institute for Cancer Research and Science for Life Laboratory, Uppsala University
 (現 Department of Medical Biochemistry and Microbiology, Uppsala University)

Contact
 伊東 進 E-mail : sitoh@ac.shoyaku.ac.jp
 所在地 : 194-8543 東京都町田市東玉川学園 3-3165
 U R L : http://www.shoyaku.ac.jp/research/laboratory/seika/top
 Maréne Landström E-mail : marene.landstrom@umu.se
 所在地 : Department of Medical Biosciences, Umeå, SE-901 85, Umeå, Sweden
 U R L : http://www.medbio.umu.se/om-institutionen/personal/landstrom-marene/

Abstract

トランスフォーミング増殖因子-β(TGF-β)は、正常組織や腫瘍において細胞運命や可塑性を制御する多能性サイトカインである。TGF-βによって引き起こされる多様な細胞応答は、古典的SMAD経路や、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MAPK)経路、ホスファチジルイノシトール3'-キナーゼ(PI3K)-プロテインキナーゼB(AKT)経路などの非古典的経路によって仲介される。私たちは、TGF-βが、E3ユビキチンリガーゼである腫瘍壊死因子受容体関連因子6(TRAF6)の活性に依存して、PI3Kを活性化することを見出した。TRAF6はPI3Kの調節サブユニットp85αをポリユビキチン化し、TGF-βI型受容体(TβRI)とp85αの複合体形成を促進することにより、PI3KとAKTを活性化させた。前立腺がん細胞および活性化マクロファージにおいて、TGF-βによるPI3K-AKTシグナル伝達と細胞運動活性化のため、p85αのiSH2(inter-Src homology 2)ドメイン内の513番目と519番目のリシンとユビキチンの63番目のリシンを介したポリユビキチン化が必要であった。SMAD経路の活性化と異なり、TRAF6を介するPI3KおよびAKTの活性化は、TβRIキナーゼ活性に依存しなかった。PLA(proximity ligation assay)法により、p85αのポリユビキチン化は進行性前立腺がん組織において顕著であることが明らかになった。以上のことより、私たちは、TGF-βがPI3K-AKT経路を活性化し、細胞遊走を促進する新たなメカニズムを明らかにした。

Figure and Note

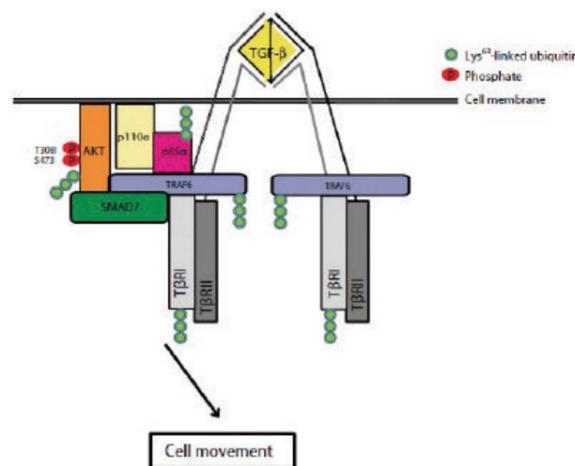


図1 : TGF-βシグナルによるp85αのポリユビキチン化とPI3K-AKT活性化機構
 TGF-β刺激によりポリユビキチン化され活性化されたTRAF6がp85αをポリユビキチン化する。ポリユビキチン化により構造変化を受け、活性化されたPI3KはAKTのキナーゼ活性を誘導し、シグナルを伝える。図中の複合体形成にSmad7がアダプター分子として関与していると推測している。

Non-SMAD経路を介したTGF-βシグナルの多様性

TGF-βは、がん化の過程で二面性を有しています。正常細胞やがん化の初期の細胞に対して、がん細胞増殖を抑制しますが、がん化の後期(いわゆる転移性がん)では、逆に上皮間葉転換による細胞運動能亢進作用、血管新生促進作用、免疫抑制作用などによりがん化を進展させることが知られており、がん細胞に対して陰陽作用を有しています。

TGF-βシグナルには、古典的SMADシグナル系とnon-SMADシグナル系があり、場合によってはnon-SMADシグナル系がSMADシグナル系を補助しています。non-SMADシグナル系は、普遍的なSMAD経路と異なり、細胞の種類やその細胞が置かれた環境に固有の経路です。私たちは、non-SMAD経路としてE3ユビキチンリガーゼであるTRAF6-Smad7-p38経路に着目してきました。今回私たちは、前立腺がん細胞でTGF-β刺激により、TRAF6を介して前立腺がんの悪性化を導く新たな細胞内non-SMAD経路を見出すことを目的として研究を行い、PI3K-AKTシグナルの活性化との関係に着目することにしました。

前立腺がん細胞で、TGF-β依存的に自己ユビキチン化により活性化されたTRAF6はPI3Kの調節サブユニットp85α内のiSH2に存在する2つのリシン残基(513番目と519番目)を標的としてユビキチンの63番目のリシンを介したポリユビキチン化を行うことで、PI3Kの活性化を導きました。iSH2の領域がポリユビキチン化されることにより、p85αの構造変化が起こり、PI3Kの活性化に繋がっていると予想されています。活性化されたPI3KはAKTの細胞膜への局在を促進させることで、AKTが持つリン酸化酵素の活性化を導きます。このAKTの活性化が前立腺がん細胞で細胞遊走能を亢進させ、がんの悪性化を引き起こす可能性を明らかにしました。TRAF6は、p85αのポリユビキチン化のみならず、AKTのポリユビキチン化にも関与しています。TGF-β刺激時において、Smad7がアダプタータンパク質となり、TβRI、TRAF6、p85α、AKTを含めた複数のタンパク質から構成される複合体形成に関わることで、TGF-β刺激による前立腺がん細胞での遊走能亢進作用を行っている可能性がわかりました。実際、前立腺がん患者由来の組織を用いた検討により、63番目のリシンを介したp85αのポリユビキチン化が亢進している場合、悪性度が進行していることを認めました。したがって、前立腺がんの悪性化に私たちが今回新たに見出したTRAF6-p85α-AKTが関与している可能性がわかりました。

TGF-βシグナルによる前立腺がんの悪性化機構に関する新たな一面が今回の研究で明らかになりました。TGF-βシグナルはほとんど全ての細胞で必須のシグナル系のため、受容体キナーゼ阻害剤は様々な副作用を生じる可能性があり、「くすり」として実用化されていません。今後は、TGF-βシグナル下流のTRAF6-p85α-AKTシグナル系を標的とした新規抗がん剤開発に繋がる可能性が期待されます。

「くすり」の専門家を目指す学生と共に歩む TMEPAIファミリーの研究

私の研究室は、培養細胞を用いた研究を中心としたグループと遺伝子改変マウスを用いた研究を中心としたグループに分かれ、TGF-βシグナル異常と疾患、特にがんを中心に研究を展開しています。TGF-βシグナルを抑制するTMEPAIファミリーの研究を中心に、がん進展分子機構の解明を目指しています。「くすり」のプロを目指す学生と共に、新規抗がん剤開発研究も様々な遺伝子欠損マウスを用いて行っています。



STINGは外来性DNAを認識するKu70を介してのIFN-λ1産生に必須のシグナルメディエーターである

STING is an essential mediator of the Ku70-mediated production of IFN-λ1 in response to exogenous DNA

Ming Zhou¹ 今道 裕美² Xiaoli Jiao³ Brad T. Sherman³ H. Clifford Lane²

¹ Laboratory of Proteomics and Analytical Technologies, Frederick National Laboratory for Cancer Research
² Laboratory of Immunoregulation, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health
³ Laboratory of Human Retrovirology and Immunoinformatics, Frederick National Laboratory for Cancer Research



隋 洪艳 *Hongyan Sui*
Staff Scientist, Laboratory of Human Retrovirology and Immunoinformatics,
Frederick National Laboratory of Cancer Research

今道 友純 *Tomozumi Imamichi*
Lab Chief, Sr. Principal Scientist, Laboratory of Human Retrovirology and Immunoinformatics,
Frederick National Laboratory of Cancer Research

左から隋 洪艳、今道 友純

Contact
隋 洪艳 E-mail: hongyan.sui@nih.gov
所在地: Bldg. 550, Rm 204.
Frederick National Laboratory for Cancer Research, P.O. Box B Frederick, Maryland, 21702-1201, USA.
今道 友純 E-mail: timamichi@mail.nih.gov
所在地: Bldg. 550 Rm 126, Bldg. 469 Rm 150D
Frederick National Laboratory for Cancer Research, P.O. Box B Frederick, Maryland, 21702-1201, USA.
URL: https://david.ncifcrf.gov/

Abstract

我々は先に、DNA修復タンパク質複合体のサブユニットであるKu70が、ヒト初代マクロファージ細胞および細胞株において、細胞外から侵入してきた外来DNAを認識してインターフェロン-λ1 (IFN-λ1)の産生を誘導する、細胞質内DNAセンサーの一つとして機能することを突き止めた。IFN-λ1は3型IFNであり、1型IFN (IFN-α、IFN-β)と同様の抗ウイルス活性を示す。我々は、自然免疫のシグナル伝達系に寄与するタンパク質STING (Stimulator of Interferon Genes)の発現が自然欠損している細胞株HEK293T細胞が、STINGが再構成されない限り、DNAに反応してIFN-λ1を産生しないことを見出した。一方、親細胞であるHEK293細胞はSTINGが発現し、外来性DNAに曝された後にIFN-λ1を産生するがCRISPR/Cas9ゲノム編集システムによりHEK293細胞のSTINGの発現をノックアウトすると、このDNAに対する応答が消失することを見出した。さらに、共焦点顕微鏡法により、内在性Ku70が通常は核内に位置し、DNA曝露を受けると細胞質に移動して、STINGと複合体を形成することを示した。さらに、免疫沈降実験によりKu70のDNA結合ドメインが、Ku70-STING複合体の形成に必須である事を示した。初代培養ヒトマクロファージのSTINGをノックダウンすると、DNAのトランスフェクションまたはDNAウイルスのHSV-2 (2型ヘルペスシンプレックスウイルス)の感染に反応してIFN-λ1を産生する能力が阻害された。これらのデータを総合すると、STINGは、外来性DNAまたはDNAウイルス感染に対する、Ku70を介するIFN-λ1自然免疫応答を仲介するシグナルメディエーターであることが示唆される。

Figure and Note

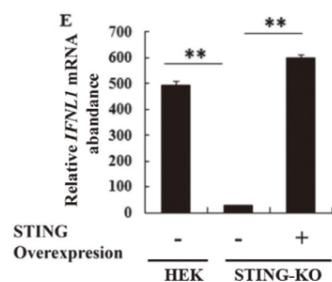


図1: Real time PCRを用いたDNA導入刺激によるHEK293細胞でのIFN-λ1遺伝子活性化の測定。

細胞にDNAトランスフェクションを施すとIFN-λ1の発現が誘導されるが、STINGの発現が抑制されたSTING KO細胞においてはその誘導は認められない。KO細胞にSTINGを過剰発現させるとトランスフェクションによってIFN-λ1の誘導が回復する。

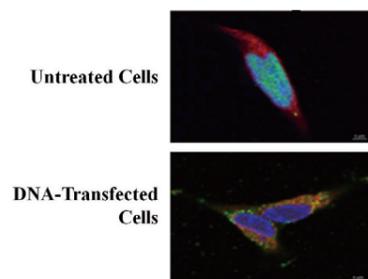
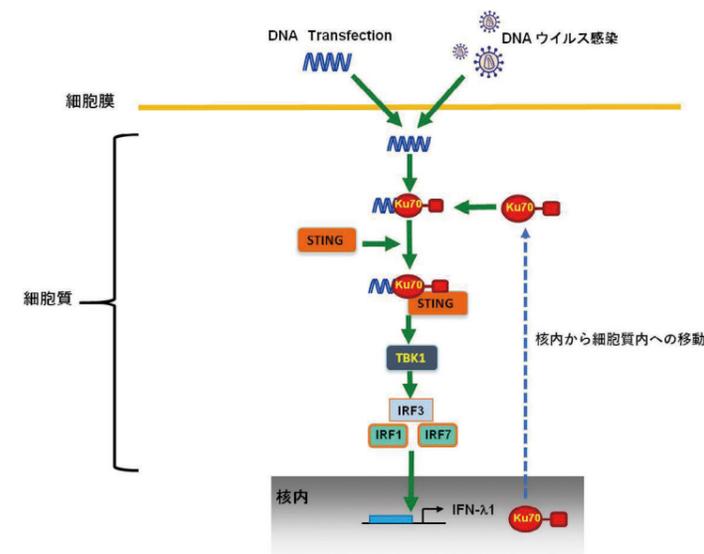


図2: 共焦点レーザー顕微鏡を用いたHEK293細胞におけるKu70とSTINGの局在性の解析。

DNA未処理の細胞ではKu70 (緑色)は核 (青色)内に、STING (赤色)は細胞質内に局在しているのに対し、DNAトランスフェクションされた細胞ではKu70が細胞質に移動してKu70Gと共存する。

外来性DNAを感知してInterferonを産生させるKu70を介した自然免疫応答機構

自然免疫応答とは、生体内に侵入してきた病原体や、ガン化した細胞の様に異常化した自己の細胞を、抗体を介さずにいち早く感知し排除する仕組みであり、生体防御の最前線に位置している免疫反応です。この応答には異物に対する様々な受容体が関与し、抗ウイルス活性を有する1型Interferon (IFN)のIFN-βやサイトカインを細胞から産生させます。これらの受容体は主に好中球やマクロファージ、樹状細胞といった食細胞の細胞膜表面上に発現しています。近年のマウス細胞を用いた研究より、核酸を認識する細胞質内受容体 (細胞膜上の受容体とは異なり細胞質にある受容体)の存在が見出されました。現在ではDNAに対する受容体は約10種類同定され、いずれの受容体も侵入してきたDNAを感知してIFN-βを産生誘導します。我々のラボは、これまでにヒト細胞株HEK293細胞や初代培養マクロファージ、樹状細胞にDNAを細胞質内に導入することで1型IFNよりも3型IFNのIFN-λ1 (マウスには欠損している遺伝子)がより強く誘導されることを初めて見出しました。そしてこの誘導に内在性タンパク質であるKu70 (DNA修復酵素複合体を形成する構造タンパク質の一つ)が10種類の細胞室内DNA受容体の一つとして機能していることを明らかにしました (X. Zhang et al., *J. Immunology* 2011;184:4541-45)。



本報において我々はこのKu70を介したIFN-λ1産生のシグナル伝達経路の解明を試み、様々な細胞株を用いて比較検討した結果、HEK293細胞由来のHEK293T細胞はDNAを導入してもIFN-λ1の産生を誘導しないこと、更にHEK293T細胞には自然免疫でのシグナル経路で重要な役割を担うことで知られるStimulator of Interferon Genes (STING)の発現が欠損していることを見出しました。この細胞に人為的にSTINGを多量発現させることで、IFN-λ1の産生がDNAで誘導されること、そして親株であるHEK293細胞でのSTING発現をCRISPR/Cas9ゲノム編集の手法を用いて抑制することでDNAによるIFN-λ1産生が消失することを明らかにしました。また、Ku70とSTINGがDNA存在下でKu70のDNA結合ドメインのBarrel部位を介して複合体を形成すること、そしてその複合体がTANK-Binding Kinase 1 (TBK1)の活性化を誘導し、引き続きIFN regulatory protein (IRF)3、更にIRF1とIRF7の活性化を引き起こし、IFN-λ1の発現が誘導されることを示しています (図1)。更に、共焦点顕微鏡を用いた解析結果より、内在性Ku70は通常は核内に存在し、DNAの導入によって核内から細胞質に移動する事を初めて見出し、Ku70は細胞質内受容体ではなく核内DNA受容体である可能性を初めて明らかにしています。

現在、このKu70の核内から細胞質へ移動する機構の解析を進めており、この解明が核内での新たな免疫応答の発現に繋がると考えています。

フレドリック国立癌研究所 今道ラボ

我々のラボはアメリカ国立衛生研究所 (NIH) 内で行われているヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染患者を対象にした免疫化学療法 (免疫療法) の臨床試験において、不運にも試験に失敗し、現存の治療法では治療困難に至った患者群を対象とした新しい免疫治療法の開発研究を主に行って来ています。今回の新しい自然免疫応答機構の見解は、我々が先に見出したサイトカインの一種のInterleukin-27 (IL-27)の抗ウイルス活性の機構をウイルス学、免疫学とBioinformaticsの手法を組み合わせる過程で、対照実験の結果から偶然見出したものです。現在この研究と合わせてIL-27で誘導される新規のnon-coding RNAの抗ウイルス活性や抗がん作用の機構解析や、さらにNext Generation SequenceとプロテオミクスなどGeneChip解析を絡めて宿主の遺伝子配列とウイルスの感染による免疫応答の相違の解析も行っています。



プロテインキナーゼN3はWnt5a-Ror2シグナル伝達に 応答して破骨細胞による骨吸収を促進する

Protein kinase N3 promotes bone resorption by osteoclasts in response to Wnt5a-Ror2 signaling

宇田川 信之¹ 向井 秀幸² 石原 章弘³ 前田 和洋⁴ 山下 照仁⁵ 村上 康平¹
西田 満⁶ 中村 貴⁷ 加藤 茂明^{8,9} 南 康博⁶ 高橋 直之⁵

¹ 松本歯科大学 口腔生化学講座 ⁴ 東京慈恵医科大学 整形外科学講座 ⁷ 東京歯科大学 生化学講座
² 神戸大学 バイオシグナル総合研究センター ⁵ 松本歯科大学 総合歯科医学研究所 ⁸ いわき明星大学 地域連携センター
³ 東京医科歯科大学 歯周病学分野 ⁶ 神戸大学大学院 医学研究科 生理学・細胞生物学講座 ⁹ 常盤病院 先端医学研究センター



上原 俊介 Shunsuke Uehara
松本歯科大学 口腔生化学講座 講師

小林 泰浩 Yasuhiro Kobayashi
松本歯科大学 総合歯科医学研究所 硬組織機能解析学 教授

左から上原 俊介、小林 泰浩

Contact 上原 俊介 E-mail: shuehara@po.mdu.ac.jp 小林 泰浩 E-mail: ykoba@po.mdu.ac.jp
所在地: 399-0781 塩尻市広丘郷原 1780

Abstract

破骨細胞の細胞骨格再編成によるアクチンリングの形成は、この細胞が骨に付着し、骨基質を吸収するために必要である。我々は、Wnt5aの受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体2(Ror2)を介するシグナル伝達が、破骨細胞の骨吸収活性を促進する経路を明らかにした。Wnt5aがRor2に結合すると、細胞骨格再編成に関与する低分子量GTPaseであるRhoが活性化された。続いて、RhoエフェクターであるキナーゼPkn3が、アクチンリング形成に重要な非受容体型チロシンキナーゼc-Srcに結合し、その活性を高めた。Ror2を破骨細胞特異的に欠損した(Ror2^{ΔOcl/ΔOcl})マウスでは、骨量が増加した。これらのマウスに由来する破骨細胞では、骨吸収とアクチンリング形成の傷害が認められ、これらの不全は、恒常的活性型RhoAの過剰発現によりレスキューされた。これらの破骨細胞では、c-SrcとPkn3の相互作用の低下と、c-Srcキナーゼ活性の低下も認められた。Ror2^{ΔOcl/ΔOcl}マウスと同様に、Pkn3が全身で欠損した(Pkn3^{-/-})マウスでも、骨量が増加した。Pkn3^{-/-}マウスに由来する破骨細胞の骨吸収活性を回復させるには、Pkn3のプロリンリッチ領域とキナーゼドメインが必要であった。したがって、Pkn3はWnt5a-Ror2-Rhoシグナル伝達の下流で骨吸収を促進し、この経路は、骨粗鬆症や関節リウマチ、歯周疾患などの骨疾患の治療標的となる可能性がある。

Figure and Note

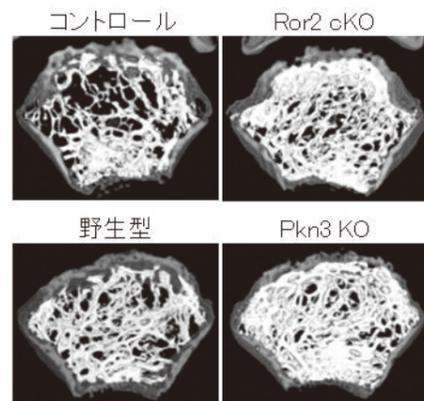


図1: マウス大腿骨のマイクロCT像
Ror2 cKOとコントロール、Pkn3 KOと野生型をそれぞれ比較すると、Ror2 cKO、Pkn3 KOの方が海綿骨の骨量が多い。

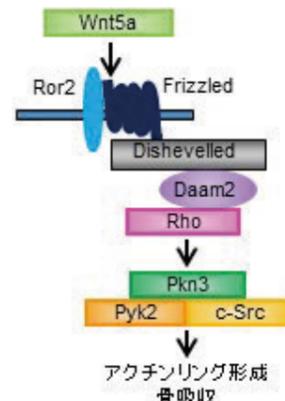


図2: 今回明らかにしたシグナル経路
Wnt5a-Ror2シグナルは、Daam2-Rho-Pkn3経路を介してc-Srcを活性化し、骨吸収を促進する。

破骨細胞が骨吸収を行うための 細胞骨格再編成機構の一端を解明

骨は、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成が共役することで常に作り替えられています。骨吸収を行う破骨細胞は、単球・マクロファージ系の前駆細胞からReceptor activator of nuclear factor κB ligand (RANKL) および macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) というサイトカインの働きにより形成される多核の細胞です。破骨細胞の骨吸収には、アクチン骨格の再編成によるリング状構造(アクチンリング)の形成が必要ですが、そのメカニズムには不明な点が多く残されています。

Wntのシグナルは、β-カテニンを介する古典経路と介さない非古典経路に大別されます。どちらの経路が活性化されるかはリガンドであるWnt、受容体であるFrizzled、共受容体であるLrp5/6、Ror1/2の組合せで決まります。我々は、以前の研究で、Wnt非古典経路の活性化に関わる共受容体Ror2が破骨細胞前駆細胞に発現し、Wnt5aに応答して破骨細胞分化を促進することを報告しています(Maeda et al. *Nat Med*, 2012)。Ror2は、破骨細胞にも発現していることから、破骨細胞の骨吸収機能の制御にも関わらないかと考え、今回の研究を始めました。

Ror2を破骨細胞特異的に欠損した(Ror2^{ΔOcl/ΔOcl})マウスは、骨吸収の低下による、骨量増加を呈しました。このマウスの破骨細胞は、アクチンリングが形成されず、骨吸収活性も低いことがわかりました。Ror2の下流のシグナルを調べ、アダプタータンパク質Daam2依存的に低分子量Gタンパク質Rhoが活性化されることを明らかにしました。Rhoの下流で活性化される分子の中で、プロテインキナーゼN3(Pkn3)の発現が破骨細胞分化に伴い大きく増加することから、Pkn3欠損マウスの骨を解析しました。このマウスもRor2^{ΔOcl/ΔOcl}マウスと同様、骨吸収の低下により骨量が増加していました。さらに解析を進め、Pkn3が、アクチンリング形成に必須のチロシンキナーゼc-Srcと結合し、活性化することを見出しました。以上のことから、Ror2-Rho-Pkn3シグナルがc-Srcの活性化を介して破骨細胞の骨吸収を促進すると結論しました。

骨吸収が骨形成を上回ることで発症する骨粗鬆症の患者さんは、日本に1,300万人程度いると推定されています。本研究で見出されたPkn3は、正常な組織での発現が少ないため、Pkn3を標的とすることで副作用の少ない新たな骨粗鬆症治療薬の開発につながる可能性があります。今後は、Pkn3の阻害剤を探索し、それらの化合物に卵巣切除や関節炎などの病的状態又は加齢に伴う骨量減少を抑制する作用があるか動物実験で調べる計画です。

高原の風に吹かれて骨の謎に迫る

松本歯科大学は、長野県の中部にあり、比較的標高が高い(約700m)ため、夏は爽やかな風が吹いて過ごしやすい環境にあります。我々の研究グループでは、骨代謝調節におけるWntシグナルの役割、骨吸収と骨形成の共役機構、活性型ビタミンDや副甲状腺ホルモンの作用などをテーマとしています。マウスジェネティクスに生化学的、形態学的手法を組み合わせたアプローチで骨の謎に迫ることを目指しています。



マウス造血細胞の 内在性レチノイドX受容体リガンド

Endogenous retinoid X receptor ligands in mouse hematopoietic cells

Haixia Niu¹ Orsola di Martino¹ Gayla Hadwiger¹ Thomas E. Frederick²
María P. Menéndez-Gutiérrez³ Mercedes Ricote³ Gregory R. Bowman²

¹ Department of Internal Medicine, Washington University School of Medicine

² Department of Biochemistry and Molecular Biophysics, Washington University School of Medicine

³ Myocardial Pathophysiology Area, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares



藤原 英治 Hideji Fujiwara

Senior Scientist, Diabetic Cardiovascular Disease Center,
Washington University School of Medicine

John S. Welch

Assistant Professor, Department of Internal Medicine,
Washington University School of Medicine

左から藤原 英治、John S. Welch

Contact 藤原 英治 E-mail: hfujivar@wustl.edu
所在地: 660 S. Euclid Ave., St. Louis, MO 63110, USA.

Abstract

レチノイドX受容体 α (RXRA)は、さまざまな血液学的過程に関与している。造血細胞に存在するRXRAの天然リガンドを同定するために、初期段階での活性化配列-緑色蛍光タンパク質(UAS-GFP)注入後、レポーターマウスをin vivoで天然RXRAリガンドを検出するよう改変した。in vivoでさまざまな種類の造血細胞において、レポーター活性を観察した。レポーター活性は、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)誘導性の顆粒球生成の過程で、また、フェニルヒドラジン(PHZ)誘発性貧血の後に上昇したことから、造血細胞における動的に調節された天然RXRAリガンドの存在が示唆された。マウス血漿はin vitroでGal4-UASレポーター細胞を活性化し、G-CSFまたはPHZで処理したマウスの血漿は、in vivoで観察されたレポーター活性化のパターンを再現した。食餌性ビタミンA欠乏マウスの血漿は、RXRAレポーター活性をわずかに低下させただけであった一方、脂肪酸制限餌を与えたマウスの血漿はレポーター活性をかなり低下させ、脂肪酸が血漿中のRXRAリガンドとして関与していることが示唆された。溶媒の組み合わせを変化させた抽出法と質量分析の併用により、長鎖不飽和脂肪酸C24:5が、造血ストレスに反応して存在量が大幅に増加した天然RXRAリガンドとして同定された。これらのデータを総合すると、in vivoではマウス造血細胞に天然RXRAリガンドが存在し、その存在量は動的に増加することが解明された。

Figure and Note

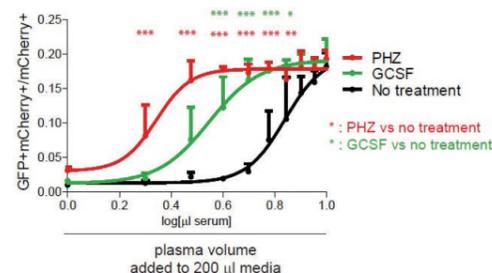


図1: マウス血清によるレポーター活性

Gal4-RXRAレトロウイルスが導入された骨髄Kit⁺細胞を3グループのマウスに導入し、フェニルヒドラジン(PHZ)とG-CSFを2グループに投与して、残りのグループは無添加(Control)とした。6ヵ月後にそれぞれマウス血清量を変化させて細胞培養し、GFP⁺mCherry細胞と全mCherry細胞の比を測定した。

各グループとのP比較数値
*P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001.

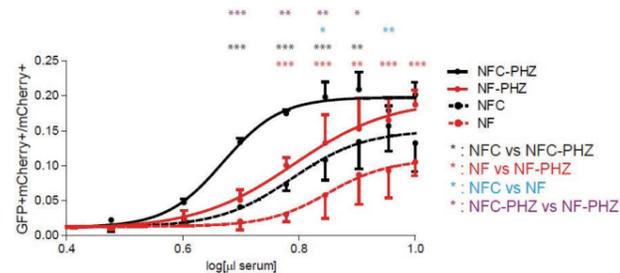


図2: 脂肪酸制限食での血清RXRAリガンドの相対変化

Gal4-RXRAレトロウイルスが導入された骨髄Kit⁺細胞を4グループのマウスに導入し、1グループに普通餌(NFC)、2グループに脂肪酸制限餌を与え、3グループには普通餌とフェニルヒドラジン(NFC-PHZ)、4グループに脂肪酸制限餌とフェニルヒドラジン(NF-PHZ)を投与した。6ヵ月後にそれぞれマウス血清量を変化させて細胞培養し、GFP⁺mCherry細胞と全mCherry細胞の比を測定した。

各グループとのP比較数値
*P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001.

造血細胞内の天然RXRAリガンド、 不飽和脂肪酸(C24:5)の同定

レチノイドX受容体 α (RXRA)は他の核受容体と同じく、リガンドによって活性化されます。レチノイン酸や脂肪酸を含む多種の化合物がRXRAのリガンドとして知られています。しかし、造血細胞内(hematopoietic cells)の天然RXRAリガンドの存在は全く知られていませんでした。このリガンドの存在を明らかにするため、レポーターマウスの造血細胞に初期活性化配列緑色タンパク質(UAS-GFP)でRXRAリガンドを検出できるようにしました。これは、別のマウスにGal4-RXRAレトロウイルスを注入することで可能になりました。そのマウスに顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)やフェニルヒドラジン(PHZ)を投与した後、顆粒球生成や貧血状態で、造血細胞内の天然RXRAリガンドの増加を確認しました。

その天然RXRAリガンドがビタミンAの誘導体類である可能性を探るためにマウス血漿のGFP活性を探索したところ、ビタミンA欠乏(VAD)マウス血漿とコントロールマウス血漿はほぼ同等で、これらのマウスにPHZを投与した場合の血漿GFP活性増加もほぼ同じであったので、ビタミンA誘導体類がRXRAリガンドではないことを確信しました。次に、脂肪酸がRXRAリガンドである可能性を追求するために、脂肪酸制限餌(NF)をマウスに4週間与え、PHZを投与して血漿GFP活性をコントロールプラズマと比較したところ、ハッキリと減少効果が現れました。これらの結果から、天然RXRAリガンドは必須脂肪酸であると判断しました。数多くの脂肪酸からRXRAリガンドを絞り込むために、UAS-GFPレポーターとFlag-Gal4 DBD-RXRA LBDタンパク質を含む293T細胞を作り、その細胞にマウス、ハムスター、ラット、ウサギ、ヤギ、モルモットの血清を加えてGFPレポーター活性でRXRAリガンドの量を測定しました。結果はマウス、ハムスター-血清に多量に含まれ、ヤギ、モルモットではその1/3程度でした。そしてマウス血清リガンド抽出を9:1メタノール/水溶媒で行った結果、1:1の溶媒で行った場合より、リガンド量は5倍多く、しかも1.5倍差のリガンド量をVADとVAD-PHZ、NFとNF-PHZ、NFCとNFC-PHZマウス血清から検知しました。この結果をもとに血清中の脂肪酸を質量分析計で測定した結果、6種類の脂肪酸(C22:3、C22:4、C22:6、C24:4、C24:5、C24:6)が天然RXRAリガンドの可能性があると判明し、この脂肪酸の中から、Flag-Gal4-RXRAを使用した免疫沈降法で2種類の脂肪酸(C24:4、C24:5)に絞り込み、この2種類の脂肪酸を化学的に合成して、その脂肪酸が血清中のC24:4、C24:5と同一であることを確認しました。その合成脂肪酸でRXRAとの吸着(Binding)テストをした結果、C24:5は強く吸着しましたが、C24:4は全く吸着しませんでした。同時にRXRA分子の活性場所にC24:5をdockingさせる理論的な分子modeling法で3Å以下でdockingできることを確認したので、C24:5は天然RXRAリガンドであると決定しました。

天然RXRAリガンドが骨髄細胞に存在することを発見しましたが、次の段階として現在は、天然RXRAリガンドが骨髄性白血病に存在するかどうか、その天然RXRAリガンドが白血病を進行させるのか、あるいは遅らせるのかを調べています。その効果が見つかれば、天然RXRAリガンドが白血病治療や予防に利用できることが期待されます。

Washington University School of Medicine

ワシントン大学医学部は1891年ミズーリ州セントルイスに設立されて以来、大きく発展してきました。現在、2大病院(Barnes-Jewish Hospital, St. Louis Children Hospital)を含み、特に医学研究では500億円近い研究費をNIH(国立衛生研究所)から授与され、数多くの研究プロジェクト(815件)が、世界的に著名な研究者によって遂行されています。その中で14名がノーベル医学賞を受賞しています。

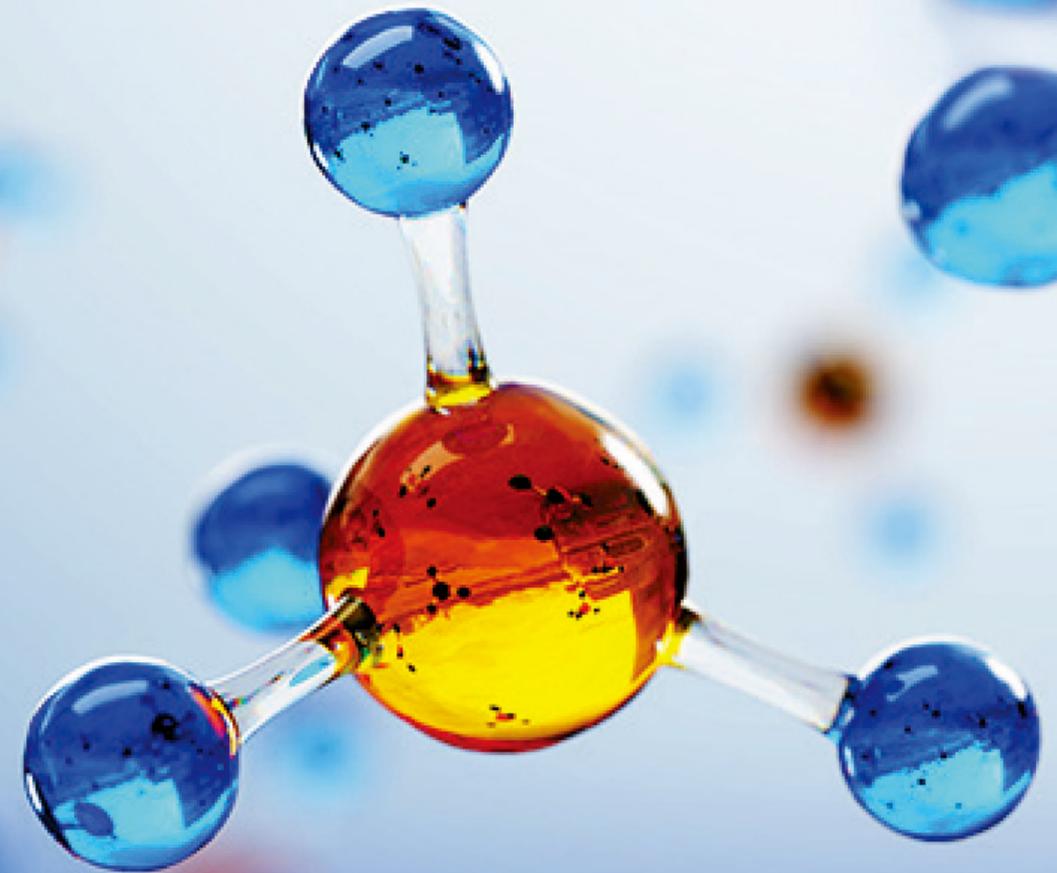


Step up your job search with *Science* Careers



- Access thousands of job postings
- Sign up for job alerts
- Explore career development tools and resources

🔍 Search jobs on **ScienceCareers.org** today



Submit Your Research for Publication in the *Science* Family of Journals

The *Science* family of journals are among the most highly-regarded journals in the world for quality and selectivity. Our peer-reviewed journals are committed to publishing cutting-edge research, incisive scientific commentary, and insights on what's important to the scientific world at the highest standards.

Submit your research today!

Learn more at www.sciencemag.org/journals

Science
AAAS

Science Advances
AAAS

Science Immunology
AAAS

Science Robotics
AAAS

Science Signaling
AAAS

Science Translational Medicine
AAAS

サイエンス誌に載った、一次抗体

現在までに、サイエンス誌掲載の論文 88 報で、
プロテインテックの 130 製品*が使用されています。



抗体検索はホームページへ www.ptglab.co.jp

*Science, 姉妹誌 Science Advances, Science Translational Medicine, Science Signaling を含む論文総数および延べ製品数 (2018 年 1 月現在)

サイエンス誌*で使用された抗体ターゲット

ABHD2, Adenosine A1 Receptor, AFG3L2, ANXA11, ARL13B, ATF4, BIGH3, BIRC2, BMPR2, C9orf72, CDCA8, CENPJ, CHMP4B, CLU, COX7A2L, CRABP2, CRBN, CUL4B, CYP11A1, DACH1, DDA1, DHODH, DKF-2A-2B, DNA-PKcs, E-cadherin, EHBP1, EIF2A, EIF4A3, ELAC2, FAM96B, GADD34, Gamma cystathionase, GAPDH, GART, Gbeta1, GDI2, Glucagon, GR repeat, GRP78, BIP, IFITM3, IFT88, ISCU, KEAP1, KIAA0430, KRAS, LGTN, LMOD1, MAP3K7, MFF, MMS19, MRPL11, MRPL37, MRPL44, MRPS16, MRPS35, MTHFD1L, MTHFD2, Musashi-2, MYH11, MYH6, MYH7, NAT10, NCBP1, NECAB2, NXN, OMA1, OTX2, pGSK3beta, PLEKHG5, POLD1, PPAT, PROS1, PRPS1, PSAT1, PSPH, RAB10, RAB35, RAB3D, RAB5A, RAB5B, RAB5C, RAC2, REDD1, RHPN2, RILPL2, S100A6, SACM1L, SECISBP2, SHMT1, SLC12A2, SNRNP2, SPOP, STX6, TALDO1, TARDBP, TDP-43, TOP2A, TOP2B, TTL, TUBA1B, UBAP1, UBE2D3, VNN1, WFS1, XBP1

世界中 20,000 論文以上での使用実績
プロテインテックは
確かな品質&再現性で
皆様の研究データに貢献します

セールス / テクニカルサポート



国内販売元



抗体百科

Web版

探しま章 Web 検索データベース

100 万品目以上の品ぞろえ、主要な約 12,000 ターゲットの抗体を国内に在庫。

作りま章 抗体作製受託サービス

お客様とのコミュニケーションを大切にし、高い技術力であらゆるニーズに対応。



「コウタイガー」
コスモ・バイオオリジナルキャラクター

■ ファースト抗体

エピトープデザインからペプチド合成、
免疫までを安価にトライ

■ 翻訳後修飾アミノ酸抗体作製

リン酸化を含む修飾アミノ酸に対する
ポリクローナル抗体を作製

■ カスタマイズ抗体

使用目的や実験条件に応じて
カスタマイズしたプランをご提案

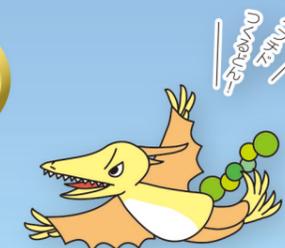
■ モノクローナル抗体作製

成果保証の有無を選択可能、
成果品の権利はすべてお客様に帰属

コスモ・バイオの抗体百科に Go! www.cosmobio.co.jp

ペプチド合成 受託サービス

国内
自社合成



「ペプチドン」
コスモ・バイオオリジナルキャラクター

■ ペプチド合成 — 修飾品・合成難易度の高いペプチド合成にも対応

たとえば…

- 蛍光色素やリン酸化など様々な修飾
- 文献に掲載のある市販されていないペプチド
- 合成難易度の高い、環状化、ステーブル化など特殊な構造のペプチド

詳細は、コスモ・バイオのトップページ「記事 ID 検索」17259 クリック!

■ AQUA グレードペプチド合成 — ● タンパク質絶対定量用途の安定同位体標識ペプチド合成 ● NEW! 配列デザインから合成までの一貫サービス

詳細は、コスモ・バイオのトップページ「記事 ID 検索」17260 クリック!

Web ページに記載のないサービスや他社で断られた仕様なども、お気軽にご相談ください。E-mail: peptide-ab@cosmobio.co.jp