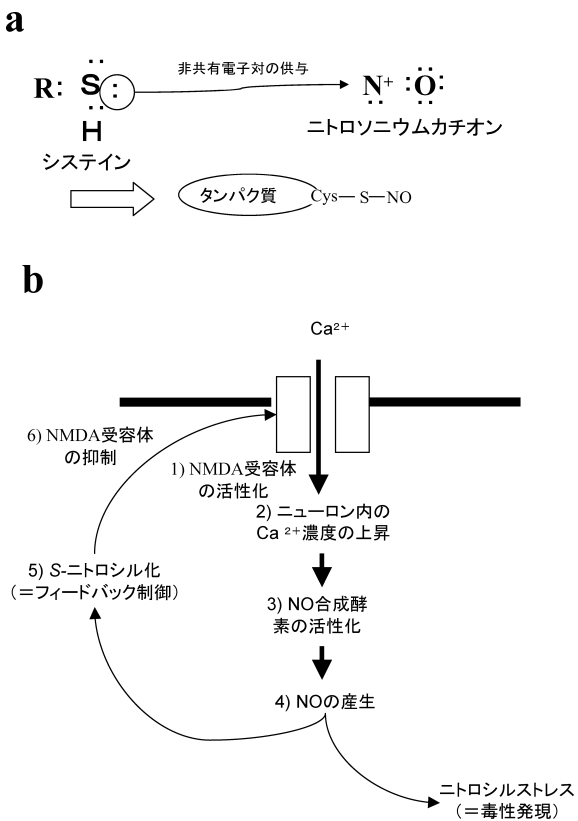




システインを介した情報伝達—NO から NEPP11 へ—

1. はじめに

タンパク質のセリン、スレオニン、チロシン残基のリン酸化が細胞内情報伝達の主役であると認められているのに対して、システインの酸化・還元を介した細胞内情報伝達は、解明が遅れた。システインの酸化・還元を同定する方法の開発が遅れたこともあり、多く



の場合“タンパク質の構造の維持に必要なもの”として議論されてきたにすぎない。しかしここ10年間で状況は一変した。一酸化窒素 (NO) が特異的なシステインと結合することで、細胞内情報伝達を制御することを示唆する報告が相次いでいる。これをS-ニトロシル化と呼んでいる (図1aとb)¹⁾。S-ニトロシル化は、NOが水溶液中でニトロソニウムカチオンに変化し、システイン残基のチオール基から非共有電子対を供与され、-SNOというNO付加物

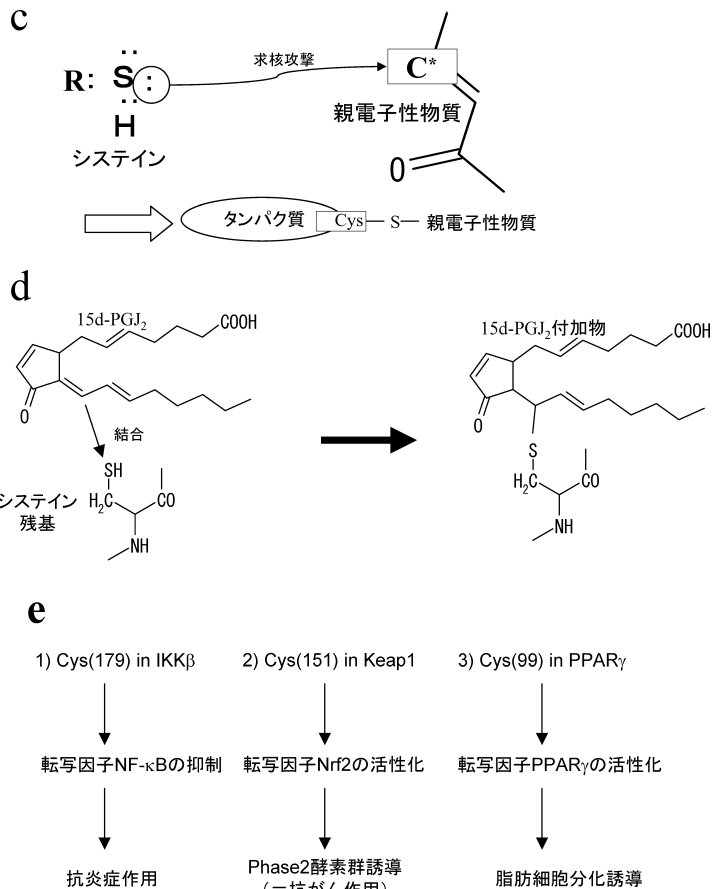


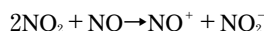
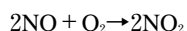
図1 S-ニトロシル化 (NO) と S-アルキル化 (15d-PGJ₂) に始まる生理作用の発現

a S-ニトロシル化の化学基盤 ニトロソニウムカチオンは、システインから求核攻撃を受け、付加物を形成する。 **b** NMDA受容体のS-ニトロシル化による負のフィードバック NMDA受容体の活性化は、ニューロン内のNO濃度を増加させる。このNOは1) ニトロシルストレスを与えて、毒性発現に関与する、2) NMDA受容体のS-ニトロシル化を介して、ニューロンの生存を維持する、という相反する二つの作用を持つ。 **c** S-アルキル化の化学基盤 *は親電子性の炭素原子であり、システインから求核攻撃を受け、付加物を形成する。 **d** 15d-PGJ₂のS-アルキル化 **e** S-アルキル化を介した15d-PGJ₂の生理作用 15d-PGJ₂は特異的なシステインへのS-アルキル化を介して、種々の細胞内情報伝達を制御する。

を形成することから始まる¹⁾。さらに環境中の化学物質の一部には、分子内に親電子性を持つか、あるいは水溶液中で自己酸化により親電子性を獲得する化合物が知られている。これら“親電子性物質”と呼ばれる化合物の一部が、特異的なシステインへの結合 (S-アルキル化) に始まる細胞内情報伝達を引き起こすことが明らかになりつつある (図 1c と d)²⁾。このミニレビューでは、これら NO と親電子性物質による、特異的なシステインへの結合 (S-ニトロシル化及び S-アルキル化) から始まる細胞内情報伝達の生物学的意義を概観する。特に、S-アルキル化に始まる細胞内情報伝達は、ニューロンを酸化ストレスから防御するための、内因性のシステムとして重要である³⁾。このことは、親電子性物質が脳神経ガードのための“決定打”になり得ることを示唆する³⁾。本ミニレビューでは、今世紀日本の医療分野において最も重要な課題と考えられる、認知症治療薬の開発への応用の可能性を展望したい。

2. 一酸化窒素

NO は気体状の細胞内(間)情報伝達体として知られ、その発見は 2001 年度のノーベル生理学医学賞の受賞対象になったのは記憶に新しい。このとき NO はグアニル酸シクラーゼを活性化して cGMP を増加させることを介して作用を発現する⁴⁾。その他の作用様式として、S-ニトロシル化というシステインへの結合を介した生理作用がある¹⁾。NO が産生されると、水溶液中では、以下の化学反応が進行する。



NO⁺ (ニトロソニウムカチオン) は、還元型のチオール基 (-SH) の求核攻撃を受け、-SNO を形成する。例えばグルタチオンのチオール基との反応は



すなわちグルタチオンの NO 付加物が形成される。このとき NO は細胞の還元力を減退させ、細胞に毒性を発現する (ニトロシルストレス) と予想される。この議論には、「グルタチオンのシステイン残基には個性がない」という暗黙の前提がある。これに対して、周囲のアミノ酸配列によりそれぞれに“個性がある”，タンパク質中にあるシステイン残基はどうだろう。このとき“チオールへの結合はどのような作用があるか”という問題に一律の解答はあり得ない。なぜならチオールはすべて異なる環境にあるからである。例えば、通常の状態においてシステインが還元型

であって、タンパク質の生理機能に必須なものであるならば、-SNO が形成されると以下の二つの事象が起こる可能性がある。

- 1) タンパク質の立体構造が変化する。
- 2) タンパク質の生理機能が変化する。

この可能性を最初に証明したのは、Stamler JS である¹⁾。彼はヘモグロビンの特異的なシステイン残基への S-ニトロシル化によって、その酸素の結合能がアロステリックに調節されることを証明した¹⁾。この研究は、NO が S-ニトロシル化を介して、何らかの生理機能を持ちうることを示した点で先駆的である¹⁾。これは、“NO と特異的なシステインとの共有結合 (S-ニトロシル化)” → “タンパク質の局所の立体構造の変化” → “タンパク質の機能の改変” → “細胞機能の生理機能の変化” という基本的な順序で起こる¹⁾。さらに 1991 年、Lipton SA らが NMDA 受容体の S-ニトロシル化を報告したのを契機として、S-ニトロシル化が神経科学者の注目を引くようになった (図 1b)⁵⁾。NMDA 受容体は、記憶・学習などの生理機能に必要であるが、過剰に興奮すると、ニューロンは「興奮毒性」と呼ばれる一連の過程を経て死に至る⁵⁾。NMDA 受容体の過剰な活性化によって、ニューロン内のカルシウムイオンの濃度は高く維持され、NO 合成酵素が活性化し、NO が産生される。NO はニューロンに対してニトロシルストレスを与えて毒性を示す一方で、S-ニトロシル化を介してニューロンの生存を維持する作用があることを、Lipton SA は証明した⁵⁾。すなわち NMDA 受容体の NR2A サブユニットの 399 番目のシステインが S-ニトロシル化されると、チャンネルの立体構造が変化し、カルシウムイオンに対する透過性が低下する⁵⁾。NO は興奮毒性に関与すると同時に NMDA 受容体に作用して、“負のフィードバックループ制御”のひとつを形成する (図 1b)⁵⁾。

この研究をきっかけとして、“システインの酸化・還元は、タンパク質の構造を維持するもの”という古典的な考え方は融解し始めた。なぜなら、この Lipton SA の研究を契機として、NO とシステイン残基のチオール基との共有結合が、細胞内情報伝達の一部をなすことを示す報告が相次いだからである^{1,2,4-10)} (表 1a)。かわって“システインの酸化・還元は、タンパク質の生理機能を調節する”という新たな考え方が主流になりつつある^{1,2,5)}。S-ニトロシル化の一連の研究は、特異的なシステインを介した「細胞内情報伝達」という新たなコンセプトを生命科学に導入した^{1,2,5)}。さらに S-ニトロシル化を検出する方法として、ピオチンサンドイッチ法⁹⁾が開発されたことから、システイ

表1 S-ニトロシル化 (NO) と S-アルキル化 (15d-PGJ₂) による細胞内情報伝達制御

NO および 15d-PGJ₂ は、特異的なシステインへの結合を介して、生理作用を持つ。NMDA 受容体、NSF 及びカスパーゼの S-ニトロシル化はニューロン死を抑制する方向に作用するが、GAPDH、パーキンタンパク質および PDI の S-ニトロシル化はニューロン死を促進する方向に働く。また内因性の親電子性物質 15d-PGJ₂ の研究は、S-アルキル化による細胞内情報伝達の研究を先導した。15d-PGJ₂ の抗炎症作用、抗腫瘍作用、抗ウイルス作用、脂肪細胞への分化促進作用などは S-アルキル化により説明できる。

a NO

タンパク質	システイン	生理作用	文献
NMDA 受容体 NR1/NR2A サブユニット	C744, C798 (NR1)/C399, C87, C320 (NR2A)	過剰な NMDA 電流の抑制	[5]
NSF (N-エチルマレイミド感受性因子)	C91	過剰な AMPA 電流の抑制	[2] を参照
カスパーゼ-3	C163	カスパーゼ-3 活性の抑制	[2] を参照
MMP-9	C99	MMP9 の活性化 (ラミニンの分解促進)	[2] を参照
パーキンタンパク質	C241, C260	E3 リガーゼ活性の阻害	[7, 8]
GAPDH	C150	GAPDH の核内移行の促進	[2] を参照
PDI	C36, C39, C383, C386	イソメラーゼ活性の阻害	[9]

b 15d-PGJ₂

タンパク質	システイン	生理作用	文献
IKKβ	C179	IκB キナーゼの阻害	[12, 13]
NF-κB p65 サブユニット	C38	NF-κB の DNA への結合抑制	[13]
NF-κB p50 サブユニット	C62	NF-κB の DNA への結合抑制	[2] を参照
Keap1	C151	Nrf2 の核内移行の促進	[15]
LKB1/STK11	C210	LKB1/STK11 の抑制	[2] を参照
AP-1	C269	AP-1 の DNA への結合抑制	[2] を参照
Hras	C184	Activation of H-ras	[2] を参照
チオレドキシシン	C35, C69	還元活性の阻害	[2] を参照
PPARγ	C285	PPARγ の活性化	[18]

ン酸化・還元の機能的側面の研究に興味は移行した。N-ethylmaleimide sensitive factor (NSF), caspase-3, matrix-metalloproteinase-9 (MMP9), glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH), パーキン E3 リガーゼ^{7,8)}, protein disulfide isomerase (PDI)⁹⁾, などの特異的なシステインの酸化により、タンパク質の機能が制御されることがわかった (表 1a)²⁾。今後、S-ニトロシル化の研究は二つの方向を指向する。すなわち 1) 神経変性疾患との関連、および 2) S-ニトロシル化されるシステインを網羅的に解析する方法論の確立である。将来目指す研究に関して、二つの研究の方向を示唆する報告が最近現れた。

1) 神経変性疾患との関連: Chung ら⁷⁾と Yao ら⁸⁾は、散発性のパーキンソン病の発症に関与すると言われるパーキンタンパク質の特異的なシステイン残基が、S-ニトロシル化されるとその E3 リガーゼ活性が低下することを発見した。また上原らは⁹⁾、PDI の S-ニトロシル化はそのイソメ

ラーゼ活性を抑制することを発見した (表 1a)。これら二つのタンパク質の不活性化はミスフォールドしたタンパク質の蓄積を促進する。すなわち NO はこれら二つのタンパク質の S-ニトロシル化を介して、ニューロンに小胞体ストレスを誘導する。さらに散発性の神経変性疾患の患者の脳において、これらのタンパク質の特異的なシステインの S-ニトロシル化が亢進していた⁷⁻⁹⁾。これは神経変性疾患の進行と特異的なシステインの S-ニトロシル化が関連していることを示唆する。S-ニトロシル化が、神経変性疾患の進行にどのように関与するのか? その分子機序を明らかにする必要がある。

2) S-ニトロシル化されるシステインを網羅的に解析する方法: 今まで NO と結合するシステインを網羅的に解析する方法はなかったため、個々のタンパク質に注目して生化学的に解析する以外方法はなかった。しかし Hao らは -SNO Site Identification (SNOSID) という、S-ニトロシル

化されるシステインを網羅的に解析する方法を開発した¹⁰。この方法は感度の点でまだ改善の余地があるが、S-ニトロシル化されるシステインを、mixtureのまま検出することを可能にした点で画期的である¹⁰。今後は、S-ニトロシル化されるシステインの網羅的な情報をもとに、生理作用と結合するシステインの間に相関のようなものが示唆されるであろう。例えばニューロン死の過程で起こるS-ニトロシル化されるシステインなどが網羅的に明らかになるであろう。

3. 親電子性物質

NOの他に、システインの求核攻撃を受ける分子として、親電子性物質がある。親電子性物質には電子の存在の偏りがあり、分子内に電子が不足する原子が存在する。このような原子は、チオールの求核攻撃の対象になる(図1c)。親電子性物質ベンツピレンは、DNAのグアニン残基の求核攻撃を受けて共有結合を形成する。これが化学発がんの基本的なメカニズムであることを、1950年代に永田親義博士が発見した¹¹。すなわち物質の親電子性が、化学発がんの分子基盤であることを証明した。この発見によって、“親電子性物質は細胞に毒性を持つもの”というパラダイムが確定した。そのパラダイムに従って、親電子性物質を用いた研究は、毒性のメカニズムに関するものが大部分を占めた。これらの基礎的な研究によって、以下のような毒性作用が明らかになった。親電子性物質は濃度が低いときには、DNAのグアニン残基への共有結合を介して化学発がんに関与する(慢性毒性)、また濃度が高いときには、グルタチオンへ結合することにより細胞の還元力を枯渇させ、細胞死を誘導する(急性毒性)²。また親電子性物質はグルタチオンS-トランスフェラーゼ(GST)の基質となり、グルタチオンの求核攻撃を受けてグルタチオン付加物を形成し、特異的なトランスポーターによって細胞外に排出される²。これらの知見から「親電子性物質=毒性を示すもの」という生物学者の認識は一層堅固なものになった。

しかし2000年に「特異的なシステインを介する生理作用」を証明する論文^{12,13}が現れて、古典的なパラダイムは融解し始めた。すなわち15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin₂(15d-PGJ₂)を用いた、Rossiら¹²、およびStrausら¹³の研究である。15d-PGJ₂はPGD₂から非酵素的に産生される、内因性の親電子性物質であり、発見当初からチオール基と共有結合することが知られていた(図1d)¹⁴。15d-PGJ₂は抗炎症作用、抗がん作用、脂肪細胞分化促進作用などのさまざ

まな生理作用を発現する¹⁴。彼らは、抗炎症作用を説明するとされるNF- κ B経路の抑制作用に焦点を当てた。彼らは、IKK β のシステイン179番目への15d-PGJ₂の共有結合を起点として、NF- κ B経路の抑制が起こることを発見した(図1e)^{12,13}。この研究の先駆性は特異的なシステインへの結合によって、抗炎症作用を説明した点にある。これらの研究がきっかけとなって特異的なシステイン修飾が15d-PGJ₂の生理作用の発現に必須であるという報告が相次いだ(表1b)²。例えば15d-PGJ₂は、Keap1/Nrf2経路を活性化するが、その作用はKeap1の151番目のシステインとの共有結合の結果である(図1e)¹⁵。また15d-PGJ₂の最も有名な生理作用として、脂肪細胞の分化促進作用があるが、これは15d-PGJ₂が転写因子PPAR γ を活性化するためである^{16,17}。最近この作用も、PPAR γ タンパク質の99番目のシステインとの共有結合の結果である可能性を示唆する論文が発表された(図1e)¹⁸。これらの実験結果は、親電子性物質がNOと同様に特異的なシステインを介して、タンパク質局所の立体構造の変化を引き起こし、さらに細胞内情報伝達を調節することを示している(図1e)。

著者とLipton SAは、最近の総説²において、親電子性物質の特異的なシステインへのS-アルキル化を介した情報伝達のニューロンにおける生物学的な意義を述べた(Fig.1c)²。S-ニトロシル化は可逆性が高く、速やかに脱ニトロシル化されるのに対して、S-アルキル化は付加物が長時間にわたって安定に存在することが多いので、親電子性物質の生理作用は長時間持続する。この性質は慢性の神経変性疾患に対して、親電子性物質を用いることが有効であることを示唆する。親電子性物質の特異的なシステインを介した生理作用は、認知症の治療薬の開発に応用できることを、著者らが創製分子NEPP11を用いて明らかにした。15d-PGJ₂と同じく、シクロペンテエノン型プロスタグランジンであるNEPP11は親電子性を持ち、なおかつニューロンを保護することを著者らは発見していた^{19,20}。チオールへの結合がその生理作用の発現に必須であることが示唆されていたが¹⁹、「チオールへの結合」と「ニューロンの保護作用」を結びつける有効な作業仮説がなかった²⁰。最近著者らはNEPP11が、親電子性物質センサーであるKeap1タンパク質と結合し、hemeoxygenase-1(HO-1)を誘導することでニューロンを保護することを証明した³。2006年に、著者らは親電子性物質NEPP11を用いて、1) NEPP11はKeap1のチオールと結合する、2) Nrf2が核内移行する、3) HO-1が発現する、4) ニューロンは酸化ストレス耐性になることを証明した(図2a)³。これ

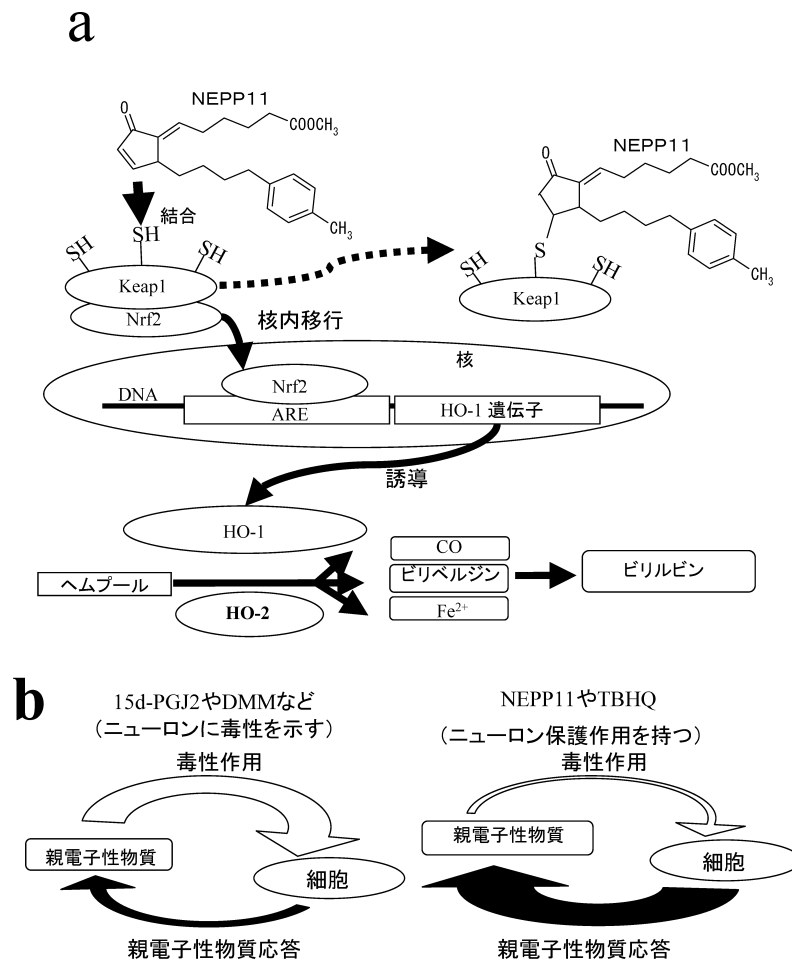


図2 親電子性物質のニューロンに対する作用

a NEPP11のニューロン保護作用のメカニズム NEPP11は、Keap1の特異的なチオール基(151番目のシステイン)へ結合し、Keap1の立体構造変化、Nrf2の遊離・核内移行、そしてAREの転写活性化にいたる。AREが活性化するためにHO-1が誘導され、ヘムが分解されニューロン内に抗酸化剤であるビリルビンが蓄積するために、酸化ストレスに対して耐性になる。**b** 親電子性物質には、ニューロンに毒性を示すものと保護作用を持つものがある。保護作用を示す親電子性物質は、毒性をほとんど示さない濃度で親電子性物質応答を活性化することができる。

はチオールの酸化から始まるニューロン死の抑制の初めての証明である。この研究によって、NEPP11が、Keap1/Nrf2経路を活性化し、HO-1をニューロンに誘導し、抗酸化剤であるビリルビンをニューロン内に蓄積させることを介して、ニューロンを長時間にわたって保護することがわかった³⁾(図2a)。

15d-PGJ₂とNEPP11は同じシクロペンテエノン型PGであるが、前者は毒性、後者は保護作用を発現するのは注目値する。この二つの化合物が結合するシステインはどのような差があるのか、結合するシステインに関する網羅的な情報に興味を持たれる。そのためには、親電子性物質と結合するシステインを網羅的に同定する方法の開発が求め

られる。この二つの化合物と結合するシステインを比較すれば、ニューロン保護作用に必要なシステインはどれなのか明らかになる可能性がある。これらのシステインは、今後の親電子性の認知症治療薬を開発するための分子標的となるだろう。

4. 親電子性物質応答

親電子性物質を細胞に添加すると、高濃度では毒性を示すが、適当な濃度ではphase2酵素群と呼ばれる以下の酵素群を誘導する²¹⁾。

hemeoxygenase-1 (HO-1a:ヘムの分解

NAD(P)H:quinone oxidoreductase1 (NQO1):キノンの

還元

γ -glutamyl cysteine ligase (γ GCS)：グルタチオンの合成
 グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST)：親電子性物質のグルタチオンへの転移

multidrug resistance-associated protein (MRP-1)：グルタチオン付加物の排除

cystine/glutamate antiporter (xCT)：グルタチオンの原料であるシスチンの取り込み

これらは全て、親電子性物質を細胞から排除することに関与する酵素群であり、phase2 酵素群と呼ばれる²¹⁾。一部の親電子性物質は、この phase2 酵素群の誘導により化学発がんを抑制することを Talalay P は発見した。Talalay P はこの現象を「親電子性物質応答」と名づけた²¹⁾。親電子性物質は細胞にとって基本的には「毒」であるが、親電子性物質応答は、親電子性物質に対する「カウンターアクション」にあたる。Talalay P は、親電子性物質が「抗がん剤」として応用する道を開き、何種類かの抗がん剤を同定した。

phase2 酵素群には、親電子性物質以外に、活性酸素などにより誘導され、細胞内の活性酸素を除去する酵素群も含まれる。特にグルタチオンの生成・代謝に関与する酵素群 (γ GCS や GST や xCT) が多いのは注目に値する。このことから、親電子性物質応答を効果的に活性化すれば、酸化ストレスから細胞が保護されると予想される²¹⁾。実際、一部の親電子性物質は、酸化ストレスから細胞を保護することが可能である²¹⁾。例えばニューロンを保護する NEPP11 や tert-butyl hydroquinone (TBHQ) は親電子性物質であるが、適当な濃度ではニューロン内のグルタチオンを顕著に増加させる³⁾。これは、グルタチオンに結合して、還元型のチオールを枯渇させる作用よりも、親電子性物質に対するセンサータンパク質である Keap1 に結合して、親電子性物質応答を活性化するためである (図 2b)。親電子性物質のこの生理作用は、転写を介するため、長時間にわたって持続する、すなわちグルタチオンを長時間にわたって増加させ続ける。この親電子性物質応答は、特異的なエンハンサー配列 (antioxidant-responsive element: ARE) を介する (図 2a)²²⁾。この ARE に結合する転写因子のひとつが Nrf2 であり、Nrf2 の核内移行を促進するのが親電子性物質である。Nrf2 は、その結合タンパク質である Keap1 により、ユビキチンリガーゼ活性を持つタンパク質と架橋されているため、通常プロテアソームにより分解される。そのため通常は核内にはほとんど存在しない (すなわち ARE の活性は抑制されている)²²⁾。しかし Keap1 の 151 番

目のシステインと親電子性物質 (例えば NEPP11) が結合すると、その架橋は阻害されるため、分解経路を逃れ核内に移行することができる^{2,22)}。これにより phase2 酵素群を誘導することにより、酸化ストレスに対して耐性を獲得する。先に述べた NEPP11 のニューロンを保護する作用は、このパラダイムで説明できる (図 2a)。

アルツハイマー病やパーキンソン病などの慢性神経変性疾患は、ニューロンの変性が起こることによって脳機能が傷害された状態である。これらのニューロンの変性には、酸化ストレスが大きく寄与していることは、数々の報告が証明するところである²⁾。従って親電子性物質応答を活性化する化合物は、NEPP11 と同じようにニューロンを保護することができると予想される。親電子性物質がニューロンを酸化ストレスから保護するという現象自体は 1991 年からわかっていた²³⁾。Murphy TH はジメチルフルマル酸 (DMF) で前処置すると、酸化ストレス耐性になることを見出していたが、メカニズムが不明であったこともあり、全く注目されなかった²³⁾。2004 年に TBHQ のニューロン保護作用が Nrf2 ノックアウトマウスでは消失することから、Nrf2 を介していること (すなわち親電子性物質応答を介していること) が明らかになった²⁴⁾。親電子性物質にはジメチルマレイン酸 (DMM) や 15d-PGJ₂ などのように、ARE を顕著に活性化させながらニューロンに対して毒性しか示さない化合物と、TBHQ や NEPP11 のように、ARE を活性化しニューロンを保護する化合物の 2 種類のものがあることがわかる (図 2b)。

興味深いことに、NEPP11 による Nrf2 の活性化はグリア細胞よりも、圧倒的にニューロンで起こる³⁾。一方 Johnson JA らのグループは、TBHQ がニューロンよりもグリア細胞に作用して、グリア細胞から液性の因子を放出させてニューロンを保護すると報告した²⁴⁾。親電子性物質は多様な化学構造を有するものが含まれるので、ニューロンに作用するものと、グリア細胞に作用するものの二つの種類があるらしい。もちろん、副作用を除去するためには、ニューロンにのみ作用するほうが望ましい。NEPP11 がなぜニューロンに集積するのは、今後明らかにしてゆく必要がある。NEPP11 の研究は、親電子性物質応答を効果的にニューロン内で活性化できれば、認知症治療薬として展開できる可能性を示唆する。興味深いことに、NEPP11 と同じような親電子性を持つ化合物が植物中 (食品中) に含まれるが、その中には「脳神経ガード」という観点からいくつ興味深い化合物がある可能性もある^{2,21)}。もし NEPP11 と全く同じ作用を持つ安全性の高い親電子性物質を食

物中に発見できれば、認知症やパーキンソン病に対して有効である可能性が大きい^{2,3)}。最近筆者らはローズマリー由来のカルノシン酸がその候補であることを明らかにした²⁵⁾。

- 1) Hess, D.T., Matsumoto, A., Kim, S.O., Marshall, H.F., & Stamler, J.S. (2005) *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **6**, 150-166.
- 2) Satoh, T. & Lipton, S.A. (2007) *Trends Neurosci.* **30**, 37-45.
- 3) Satoh, T., Okamoto, S., Cui, J., Watanabe, Y., Furuta, K., Suzuki, M., Tohyama, K., & Lipton, S.A. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 768-773.
- 4) Southam, E. & Garthwaite, J. (1996) *Methods Enzymol.*, **269**, 129-133.
- 5) Lipton, S.A., Choi, Y.B., Takahashi, H., Zhang, D., Godzik, A., & Bankston, L.A. *Trends Neurosci.*, **25**, 474-480.
- 6) Jaffrey, S.R., Erdjument-Bromage, H., Ferris, C.D., Tempst, P., & Snyder, S.H. (2001) *Nat. Cell Biol.*, **3**, 193-197.
- 7) Chung, K.K., Thomas, B., Li, X., Pletnikova, O., Troncoso, J. C., Marsh, L., Dawson, V.L., & Dawson, T.M. (2004) *Science*, **304**, 1328-1331.
- 8) Yao, D., Gu, Z., Nakamura, T., Shi, Z.Q., Ma, Y., Gaston, B., Palmer, L.A., Rockenstein, E.M., Zhang, Z., Masliah, E., Uehara, T., & Lipton, S.A. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 10810-10814.
- 9) Uehara, T., Nakamura, T., Yao, D., Shi, Z.Q., Ma, Y., Masliah, E., Nomura, Y., & Lipton, S.A. (2006) *Nature*, **441**, 513-517.
- 10) Hao, G., Derakhshan, B., Shi, L., Campagne, F., & Gross, S.S. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 1012-1017.
- 11) 永田親義, 福井謙一, 米沢貞次郎, 北野尚男, 稲本善昭, 金井克至, 田所勇作 (1955) *Gann*, **53**, 127-134.
- 12) Rossi, A., Kapahi, P., Natoli, G., Takahashi, T., Chen, Y., Karin, M., & Santoro, M.G. (2000) *Nature*, **403**, 103-108.
- 13) Straus, D.S., Pascual, G., Li, M., Welch, J.S., Ricote, M., Hsiang, C.H., Sengchanthalangsy, L.L., Gosh, G., & Glass, C. K. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 4844-4849.
- 14) Fukushima, M. (1992) *Pros. Leukot. Essent. Fatty Acids*, **1**, 1-12.
- 15) Egger, A.L., Liu, G., Pezzuto, J.M., van Breemen, R.B., & Mesecar, A.D. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 10070-10075.
- 16) Kliewer, S.A., Lenhard, J.M., Willson, T.M., Patel, I., Morris, D.C., & Lehmann, J.M. (1995) *Cell*, **83**, 813-819.
- 17) Forman, B.M., Tontonoz, P., Chen, J., Brun, R.P., Spiegelman, B.M., & Evans, R.M. (1995) *Cell*, **83**, 803-812.
- 18) Shiraki, T., Kamiya, N., Shiki, S., Kodama, T.S., Kakizuka, A., & Jingami, H. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 14145-14153.
- 19) Satoh, T., Furuta, K., Tomokiyo, K., Namura, S., Nakatsuka, D., Sugie, Y., Ishikawa, Y., Hatanaka, H., Suzuki, M., & Watanabe, Y. (2001) *J. Neurochem.*, **77**, 50-62.
- 20) Satoh, T., Baba, M., Nakatsuka, D., Ishikawa, Y., Aburatani, H., Furuta, K., Ishikawa, T., Hatanaka, H., Suzuki, M., & Watanabe, Y. (2003) *Eur. J. Neurosci.*, **17**, 2249-2255.
- 21) Talalay, P. (2000) *Biofactors*, **12**, 5-11.
- 22) 伊東 健, 山本雅之 (2004) 生化学, **76**, 339-348.
- 23) Murphy, T.H., De Long, M.J., & Coyle, J.T. (1991) *J. Neuro-*

chem., **56**, 990-995.

- 24) Kraft, A.D., Johnson, D.A., & Johnson, J.A. (2004) *J. Neurosci.*, **24**, 1101-1112.
- 25) 佐藤拓己 (2006) 日経 BTJ ジャーナル (11月号), 9-10. <http://biotech.nikkeibp.10.jp/btjn/#btj0611>

佐藤 拓己

(岩手大学工学部福祉システム工学科)

Cysteine-mediated signaling pathway by a novel electrophilic compound, NEPP11

Takumi Satoh (Department of Welfare Engineering, Faculty of Engineering, Iwate University, Ueda 4-3-5, Morioka, Iwate 020-8551, Japan)

ヒト発生と RAS/MAPK シグナル伝達

はじめに

ヒト発生異常(先天異常)症は新生児の約1.5-2%に生じるとされ、その原因は外的要因(有害物質の暴露, 感染, 栄養)と遺伝的要因に分類される。遺伝的要因として、種々の染色体異常や単一遺伝子異常が知られているが、未だ原因不明のものも多い。単一遺伝子異常を示す先天異常の原因として、数々のシグナル伝達経路に属する分子が同定されてきている。ヒトの発生異常症に關与するシグナル伝達分子としては RAS, Sonic Hedgehog, FGF receptor, transforming growth factor β receptor, tumor necrosis factor, Wnt, Notch, PI-3 キナーゼ, 核内分子の T-box, homeobox, PAX, SOX などが明らかになっているが、未だ原因が不明な疾患も多数存在する。

RAS/MAPK (mitogen-activated protein kinase) シグナル伝達経路は細胞の増殖・分化・死をコントロールするシグナル伝達経路である。2005年からの1年間に私達の報告を中心として、RAS/MAPK シグナル伝達経路を構成する五つの分子 (Harvey-RAS (HRAS), Kirsten-RAS (KRAS), B型 RAF キナーゼ (BRAF), MEK1, MEK2) の、生殖細胞系列(受精卵に端を発し全身にその変異をもつこと)での遺伝子変異をもつ先天異常症候群が明らかになった。これらを原因とする2疾患は臨床的にも類似しており、RAS/MAPK シグナル伝達経路に異常をもつ疾患として新