

ES1

WD repeat protein と細胞死との関係—特に naofen/WDR35 について

愛知医科大学医学部 石川 直久

WD repeat proteins (WDR 蛋白) は、tryptophan-aspartic acid (W-D) dipeptide を最後尾に持つ 30—40 個程度のアミノ酸配列を 4-16 回繰返す構造の蛋白の総称である。すべての有核細胞に存在しており細胞内情報伝達や転写, cell cycle 調節など多彩な機能を有する。WDR 蛋白群の中には最近 autophagy や apoptosis 誘導にも関わっていることが示されている。その一つが **naofen** であり、WDR35 ファミリーに属する。1171 個のアミノ酸から成り立っており、分子量は約 13 万である。N 末側に 4 個の W-D domain が集中している。臨床的な意味合いでは、4 塩化炭素によるラットの肝硬変モデルで示したようにある種の重篤な疾患の発生過程に深く関与する。偽小葉内肝細胞に強く発現して **apoptosis** の誘発素因の一つと考えられた。Naofen の apoptosis 誘導作用は **mitochondria** からの apoptosis 誘発因子の遊離を引き起こすことによって caspases 9 & 8 を活性化させる経路を介する。また細胞内情報伝達経路の中で、naofen の発現を修飾する機序は、必ずしもすべて明らかになっていないが、p-38 MAP kinase の活性化が関与している可能性が示唆されている。虚血再灌流や炎症性反応から惹起される細胞死が正常細胞では少ししか発現していない naofen のような WDR 蛋白が例えば活性酸素 (**ROS**) によって生じる未解明の生体内物質によって大量に発現することが、細胞死誘発の結果生じる重篤疾患を引き起こす可能性を示唆した。Naofen とは異なった細胞内情報伝達経路を介して apoptosis を惹起させる他の WDR 蛋白も報告されているので、動植物の分類を超えて一般的な生物細胞に共通する物質として位置づけられてきた WDR 蛋白の役割は未解明ではあるが、重篤疾患の発生過程で極めて大切なものと考えられる。



石川 直久 (いしかわ なおひさ)

1966 年 3 月 東海高校卒
 1972 年 3 月 名古屋大学医学部卒
 1976 年 3 月 名古屋大学大学院医学研究科 修了
 1976 年 4 月 名古屋大学医学部 助手 (薬理学講座)
 1980 年 3 月 米国ジョンスホプキンス大学医学部 留学
 ~82 年 4 月
 1982 年 11 月 名古屋大学医学部 講師
 1984 年 2 月 同 助教授
 1989 年 2 月 愛知県衛生研究所 生物部長
 1995 年 4 月 同 所長
 1997 年 7 月 愛知医科大学医学部 教授 (薬理学講座)
 2006 年 4 月 同 医学部長
 2010 年 4 月 同 学長