

シグナル 伝達研究²⁰⁰⁸⁻⁰⁹

疾患発症の分子メカニズムと実現化する分子標的薬開発

序

的崎 尚

概論

シグナル伝達研究の最前線—疾患発症の新たな分子機序解明と分子標的薬開発

的崎 尚, 岡田雅人, 中島元夫 18 (2318)

1.シグナル伝達研究 I : 因子から現象へ (第1章) 2.シグナル伝達研究 II : 現象から因子へ (第2章) 3.シグナル伝達研究から創薬開発へ (第3章)

第1章 シグナル伝達研究 I : 因子から現象へ

1. **Ca²⁺シグナルとSTIM1**

馬場義裕, 黒崎知博 26 (2326)

1.ストア作動性カルシウム流入 (SOCE) 2.小胞体 Ca²⁺濃度センサー・ SOCE 活性化因子—STIM1 3.SOCE における Ca²⁺流入担当分子—Orai1 (CRACM1) 4.Ca²⁺シグナルと疾患
5.肥満細胞の活性化における STIM1 の関与

2. **MAP キナーゼ経路を介したストレス応答と疾患**

武田弘資, 西頭英起, 一條秀憲 34 (2334)

1.ストレス応答性 MAP キナーゼ経路 2.ストレス応答性 MAP キナーゼと疾患 3.ストレス応答性 MAP3K と疾患

3. **チロシンキナーゼシグナルとがん形質発現**

小根山千歳, 岡田雅人 41 (2341)

1.Src ファミリーチロシンキナーゼ 2.Src とがん形質 3.ラフトとがん形質発現

4. **がんの浸潤形質獲得過程における低分子量 G タンパク質 Arf6 シグナル伝達**

橋本 茂, 森重真毅, 小川栄治, 橋本あり, 小野寺康仁, 佐邊壽孝 49 (2349)

1.がん細胞の浸潤形質獲得 2.がん細胞の浸潤形質と微小環境の変化 3.がん浸潤に関する Arf6 シグナル伝達経路の研究の現状

5. **ユビキチン修飾によるタンパク質機能制御機構の分子基盤**

岩井一宏 56 (2356)

1.ユビキチン依存的タンパク質分解系 2.選択的なユビキチン修飾機構 3.ユビキチン修飾系による分解以外の多彩なタンパク質機能制御機構

CONTENTS

6. 活性酸素種（ROS）によるタンパク質の酸化還元修飾とシグナル伝達 三木裕明 62 (2362)
1.ROS の产生 2.シグナル伝達における ROS の役割—毒物からセカンドメッセンジャーへ
3.シグナル伝達における ROS の標的分子 4.ROS と疾患の関連
7. 受容体型チロシンキナーゼ Ror2 による Wnt シグナルの制御 西田 満, 南 康博 68 (2368)
1.Ror ファミリー RTKs 2.Wnt5a による古典的経路の抑制と活性化 3.細胞極性・移動制御における Ror2 の役割
8. オートファジーを制御するシグナル伝達経路 野田健司, 吉森 保 73 (2373)
1.酵母オートファジーを誘導するシグナル 2.哺乳類オートファジーを誘導するシグナル
3.mTORC1 活性の制御機構 4.オートファジー活性の定量的アッセイ系
9. 細胞接着分子ネクチンと細胞内シグナル伝達—細胞接着から病態における役割まで 宮田宗明, 力武良行, 高井義美 81 (2381)
1.ネクチンを介する細胞内シグナル伝達と細胞間接着の制御 2.ネクチンを介する細胞内シグナル伝達と細胞極性形成の制御 3.細胞-基質間接着と細胞-細胞間接着の細胞内シグナル伝達のクロストーク 4.ネクチンとネクチン様分子(Necl)-5, アファディンを介する細胞内シグナル伝達と細胞の増殖と運動の制御 5.ネクチンとアファディンを介する細胞内シグナル伝達と細胞の生存の制御 6.ネクチンの機能破綻と疾患

第2章 シグナル伝達研究Ⅱ：現象から因子へ

1. XBP1 と双極性障害 加藤忠史 90 (2390)
1.一卵性双生児不一致例の研究 2.XBP1 とは 3.XBP1 と双極性障害 4.XBP1 と WFS1
5.神経細胞における Xbp1 の機能
2. タンパク質ポリグルタミン酸化酵素とポリグリシン化酵素の発見—新しい翻訳後修飾酵素群の同定とそのユニークな役割 池上浩司, 濑藤光利 95 (2395)
1.ポリグルタミン酸化・ポリグリシン化タンパク質の発見 2.ポリグルタミン酸化・ポリグリシン化タンパク質の局在 3.ポリグルタミン酸化酵素・ポリグリシン化酵素の発見
4.修飾シグナルの機能・役割
3. Dok-7 シグナルと筋無力症 山梨裕司 103 (2403)
1.細胞内アダプター様分子 Dok-7 による MuSK の活性化 2.Dok-7 シグナルと神経筋接合部 (NMJ) の形成 3.DOK7 型筋無力症 4.Dok-7 の機能モチーフと DOK7 型筋無力症におけるその変異
4. PIR シグナルと免疫疾患 高井俊行, 中村 晃, 遠藤章太 111 (2411)
1.ペア型受容体の特徴 2.PIR の特徴と MHC クラス I 分子との結合 3.PIR シグナルと免疫恒常性の維持 4.ヒト LILRB と免疫疾患

5. 多発性硬化症へのセマフォリン分子群の関与 熊ノ郷 淳 118 (2418)

1.Sema4Aと多発性硬化症 2.CD100/Sema4Dと多発性硬化症 3.Sema6Dの受容体
Plexin-A1と多発性硬化症 4.Sema7Aと多発性硬化症

6. CD47 – SHPS-1 系による樹状細胞の機能制御

..... 齊藤泰之, 村田陽二, 大西浩史, 的崎 尚 124 (2424)

1.CD47 – SHPS-1 系 2.樹状細胞の性質とサブセット 3.樹状細胞における SHPS-1
4.SHPS-1 による自己免疫疾患の制御 5.SHPS-1 による抗腫瘍効果の制御

7. STAT3 シグナルと免疫疾患 峯岸克行, 烏山 一 132 (2432)

1.乾癬(psoriasis)における STAT3 の活性化 2.STAT3 の遺伝子異常により発症する高 IgE 症候群

8. SOCS/STAT による発がんの制御

..... 吉村昭彦, 杉山由紀, 横渡清司, 橋本雅之 137 (2437)

1.サイトカインのシグナル伝達 2.SOCS によるサイトカインシグナルの制御 3.STAT1,
STAT3 の腫瘍細胞における役割 4.がんと SOCS 5.腫瘍促進か, 腫瘍抑制か?

9. ヘリコバクター・ピロリ CagA による細胞がん化メカニズム

..... 齊藤康弘, 紙谷尚子, 須山昌則 145 (2445)

1.ピロリ菌 cagPAI と胃がん発症 2.CagA はリン酸化依存的にがんタンパク質 SHP-2 を脱制
御する 3.CagA はリン酸化非依存的に細胞極性およびタイトジャンクションを破壊する
4.CagA チロシンリン酸化非依存的な β -カテニンシグナルの脱制御 5.CagA は細菌性がん
タンパク質である

10. Aurora-A の発がんにおける役割 張 東威, 佐谷秀行 153 (2453)

1.Aurora-A 過剰発現によるアポトーシスの誘導 2.Aurora-A 過剰発現による老化の誘導

11. Vasohibin による血管新生のネガティブフィードバック調節

..... 鈴木康弘, 佐藤靖史 158 (2458)

1.Vasohibin 発見の経緯 2.Vasohibin の遺伝子発現 3.Vasohibin-1 のプロセッシングと
機能ドメイン 4.Vasohibin-1 の抗腫瘍効果

12. 血管平滑筋細胞から骨芽細胞への分化調節機構

..... 田中 亨, 倉林正彦 164 (2464)

1.動脈硬化と骨分化誘導因子 2.骨分化のメカニズム 3.VSMC の分化制御 4.Notch シグ
ナルと動脈硬化 5.Runx2 による動脈硬化病変形成のメカニズム

13. 心不全発症における心筋内血管新生と
p53, Hif-1 による制御機序 岡 亨, 小室一成 170 (2470)

1.肥大心における血管新生による心機能維持 2.心筋低酸素と Hif-1 一血管新生シグナル
3.p53 による Hif-1 と血管新生の抑制, そして心不全発症への関与

14. Dok1 と肥満, インスリンシグナル

..... 野口哲也, 細岡哲也, 春日雅人 176 (2476)

1.インスリンシグナル伝達の概観 2.肥満の発症におけるインスリンシグナルの役割
3.Dok1 の構造と機能—これまでの知見 4.Dok1 は脂肪細胞の肥大化を仲介するインスリン
受容体基質である 5.肥満の発症・進展における Dok1 の働き (仮説)

CONTENTS

15. アディポネクチン/アディポネクチン受容体と
メタボリック症候群 山内敏正, 門脇 孝 184 (2484)
1. 抗メタボリック症候群ホルモン—アディポネクチン 2. アディポネクチンの機能 3. アディ
ポネクチン受容体とその作動薬 4. メタボリック症候群におけるアディポネクチンとその受容
体の意義
16. FoxOと臍β細胞 北村忠弘, 北村ゆかり 191 (2491)
1. FoxO1の臍β細胞増殖における役割 2. FoxO1の臍β細胞ストレス抵抗性における役割
3. FoxO1の臍細胞分化, 新生における役割 4. 2型糖尿病と FoxO1

第3章 シグナル伝達研究から創薬開発へ

1. 創薬ターゲットとしてのプロテインキナーゼの網羅的解析 吉川智啓, 三宅正人, 藤田芳司 200 (2500)
1. 分子標的薬としてのキナーゼ 2. キナーゼを標的とした創薬分子の多様化 3. 多様化・複雑
化するキナーゼ標的探索 4. 既存治療薬とのコンビネーションというアプローチ
2. 細胞内シグナル伝達の可視化とその創薬への応用 大場雄介, 津田真寿美 206 (2506)
1. 細胞内シグナル伝達とその可視化 2. 可視化技術の応用例 (コンセプト)
3. タンパク質-タンパク質相互作用 (PPI) を阻害する
低分子化合物の設計 細田雅人, 松崎伊雄, 肥塙靖彦 214 (2514)
1. タンパク質-タンパク質相互作用 (PPI) 2. 分子設計 3. VEGF系阻害化合物 4. Notch系
阻害化合物
4. 核内受容体を介した転写制御と創薬 仲島由佳, 赤荻健介, 小松蓉子, 柳澤 純 220 (2520)
1. 核内受容体の構造と機能 2. 核内受容体の HRE への結合様式 3. 核内受容体による転写
制御機構 4. 核内受容体と疾患
5. リン脂質メディエーターによるシグナル伝達誘導と創薬への応用 室伏きみ子 227 (2527)
1. LPA 2. cPA
6. プロテインキナーゼを分子標的とするシグナル伝達阻害 中島元夫, ドリアーノ・ファブロ 235 (2535)
1. ゲノム創薬の標的分子としてのプロテインキナーゼ 2. プロテインキナーゼ阻害薬の特異性
と創薬デザイン上の問題点 3. 低分子プロテインキナーゼ阻害剤の選択性と治療効果 4. シグ
ナル伝達阻害剤の耐性の克服 5. シグナル伝達阻害の他の手段—ヒト化モノクローナル抗体
- 索引 244 (2544)