

細胞内シグナル伝達系の時空間的な解析を行ない、がん化メカニズムを研究し、治療薬の創出をめざす。



薬学博士 山口 直人 教授

千葉大学 大学院薬学研究院

研究室紹介

分子細胞生物学研究室

***** シグナル伝達研究は、 創薬の最先端研究分野 *****

人間の体は、約60兆個の細胞でできており、DNAの遺伝情報によりタンパク質が作られる。DNAが傷つくと、タンパク質も変化し、正常な活動を失くなる。

近年の生命科学の爆発的な進歩により、がんは、癌原遺伝子とがん抑制遺伝子などを中心とした様々なシグナル伝達分子の遺伝子変異によって生じることが分かってきたという。山口教授は、「がんに関わる遺伝子のうち、チロシンキナーゼという90種類ほどの遺伝子があり、その半数はがん発症に関わっています。私たちは、チロシンキナーゼの1種であるSrc型チロシンキナーゼに着目し、がん発症に関わる働きについて研究しています。Src型チロシンキナーゼは細胞膜にあって受容体からのシグ



興味を持って研究しています。これらの研究が生命の神秘を解き明かし、分子標的薬や遺伝子治療の創出につながればと考えています」とお話しいただいた。

***** 細胞実験することにより、 新しく面白いことを発見 *****

シグナル伝達経路とは、細胞外からの刺激を細胞応答に変える細胞内情報処理ネットワークのことであり、精密で複雑な電子集積回路ICに模倣することができる。タンパク質をトランジスタやコンデンサーと見なし、生体化学物質を電子に例えることができる。細胞の増殖・分化・運動や細胞死は、シグナル伝達によって巧みに調節されている。シグナル伝達経路の解明は進んでいるが、しかし、まだ多

くが謎のままであり、細胞内は依然としてブラックボックスということのようである。

Src型チロシンキナーゼは、タンパク質のチロシン残基をリン酸化する酵素で、細胞膜に居て受容体からの情報を細胞内に伝え、細胞の増殖・分化・接着・運動などに深く関わっているという。

山口教授の研究室では、共焦点レーザー顕微鏡やデコンポリューション顕微鏡を使い、がん細胞の内部で、Src型チロシンキナーゼタンパク質は一体いつどこで何をしているかといったことを時間経過に従った位置情報として(時空間的に)調べている。焦点深度を細かく変えて取得した細胞画像20~30枚重ねると、厚みのある細胞を立体的に見ることができるという。また、がん細胞を共焦点レーザー顕微鏡のステージで培養しながら、生きたまままで長時間見ることができるので、シグナル伝達分子がゴルジ装置や核などの細胞内小器官を輸送される様子や、細胞分裂、染色体の動きの様子、細胞骨格の再編成などが、リアルタイムで研究することができるという。

集まった細胞好きのメンバーによって、新しく、しかも、面白い研究成果がでてきている。例えば、Src型チロシンキナーゼLynがゴルジ装置経由で細胞膜へ行くことを発見し、分子メカニズムも少しずつ解明が進んでいる。また、細胞質分裂最後のミッドボディー切断にもSrc型チロシンキナーゼが必要なことを見つけて



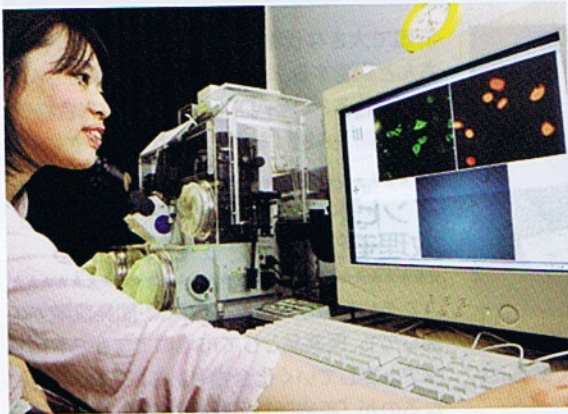
ナルを伝達しますが、核を含めた様々な細胞内小器官にもあることが分かってきました。私たちは、Src型チロシンキナーゼの細胞内輸送とそれぞれの細胞内小器官での働きについて





おり、さらに、クロマチンの構造変換にも重要な働きを示してきた。様々なシグナリングシステムにおいてチロシンリン酸化反応が介在して細胞増殖が制御されているようなので、今後一層の研究成果が期待されよう。

それでは、分子標的薬、遺伝子創薬の可能性はどうだろう。すでに市販され、臨床で使われている肺がん治療薬「イレッサ」や「タルセバ」は、EGFR(上皮成長因子受容体)チロシナーゼ阻害剤だ。一般に、特定の分子を標的に作用する薬で、がん細胞の増殖や浸潤、転移や移動、アポトーシスなどに関わっているキナーゼを阻害することで治療効果を得る。あるいは、DNAに傷がついているのであれば、それを取



り除くか正常遺伝子に変えれば、正常になるはずだ。現在、薬になっているものは、過去に見つかったシグナル伝達系に関わる重要分子であった。山口教授が進める時空間的新規シグナル分子の研究も、位置情報を考慮した次世代型の標的分子創薬につながる可能性が高い。

***** 新発見には学生の自由な発想 とエネルギーが欠かせない *****

「学生には、自由な発想と責任感を期待しています」と山口教授。

学生が遺伝子導入実験を過去の論文を見て行なったところ、導入効率が非常に上がっ

て喜んだ。やがて、再現性がなくなってしまった。本人がプライドを賭けて原因を調べ続けた結果、間違えた試薬を使ったことが分かったのだ。それで、誰でも再現性がある方法が完成した。市販の試薬の10000分の1というおまけが付き、思う存分遺伝子導入実験ができるようになったという。

Lynのゴルジ経由細胞膜への輸送もその一つ。ある学生がLynの核局在機構を調べている時、「Lynは核近傍が一番光っています」とディスカッションしたことがきっかけだった。

山口教授は、「研究はうまくいかなくて当然です。へたくそで失敗したのかどうか、頭を使うことです。未知の世界では、これまでの考え方は役立ちません。「夢みて行ない考えて祈る(山村雄一博士の言葉)」が重要です。人とは違った視点でアプローチし、考えることです。学生が私のところに相談に来た時に研究者の視点から指摘するようにしています。」という。

「ここまでデータを出したのなら、こちらについては調べた?」、「このデータからみて、この現象について、確認したのか?」と山口教授が指摘。学生は、「あっ、そんな視点もあつたんですね。調べてみます」とさらに実験を続け、そんな経験から視点を変えたアプローチでデータを出すようになっていく。研究者の立場でみると、様々な疑問が生じてくるのである。取材している時も



「このデータは、ここの数値が気になるけどそれについて調べた?」と教授に指摘され、「気づきませんでした」と学生。データについてディスカッションが始まった。

山口教授は、「研究は、おもしろいものです。しかし、学生には卒業という時間の制限があります。卒業までに一定の成果が出るように指導します。そして、研究室には、遺伝子について研究したり、細胞をさわりたいという学生が



入ってきます。望んで配属になった研究室です。会社の研究職を目指す学生も多くいます。研究ではプロセスを大切に、結果が出るまでのプロセスがあって、それを論文につないでいくのです。研究室に来た時は指示待ちだった学生も、次第に変化し、誰とでもディスカッションして、結果につないでいくことができるようになります」と話す。

