

ホスホイノシタイドによるシグナルの時空間制御

竹縄忠臣（東京大学・医科学研究所・教授）

ホスホイノシタイドの機能解明とその応用を目指して

研究者数・期間 4名 平成18年—22年

近年、バイオテクノロジー進展の恩恵を受け、核酸、蛋白質、糖鎖の分析法や機能研究は大幅に進歩してきた。しかし脂質は直接遺伝子の支配を受けていないことやその取り扱いには有機溶媒等を要することもある。分析技術は旧態然としたままで、機能解析も遅れている。一方で、イノシトールリン脂質（ホスホイノシタイド）が細胞内情報伝達のみならず、膜輸送や細胞骨格制御など様々な機能制御に関与していることや、これらの脂質代謝の乱れが癌や糖尿病を始めとする様々な疾病の原因になることが分かり、その重要性はますます大きくなっている。しかしホスホイノシタイドは生体内において重要な役割を果たしているにもかかわらず、生体内における絶対量が非常に少ないため、その検出、定量は困難で、それがホスホイノシタイド研究の大きな障害となってきた。近年様々なホスホイノシタイドに特異的に結合するドメインなどが見つけられ、個々のホスホイノシタイドが特異的に結合するドメインを介して、様々な蛋白質の機能を修飾していることが明らかになってきた。

本研究では個々のホスホイノシタイドに特異的かつ高親和的に結合するドメインを利用した、全く新しい考えに基づくホスホイノシタイドの微量定量、検出法を確立する。この方法を応用し、様々な細胞刺激や疾病に伴うホスホイノシタイドの量的変化を明らかにする。また個々のホスホイノシタイドに特異的に結合するドメインを発現するトランスジェニックマウスを作成して、ホスホイノシタイドの組織、細胞内での量的変化や局在を可視化できる系を確立し、がん、糖尿病などの疾病や刺激によるホスホイノシタイドの変化を観察できるようにする。更に、新たなホスホイノシタイド結合ドメインを探索しその生理機能を明らかにする。

最終的にどのようにしてホスホイノシタイドが局所的に分配され、その結合ドメインを介して、特定の機能を引き起こすのかを明らかにし、組織及び細胞内でのシグナル分子の時空間調節の仕組みを解明する。これらの研究は脂質が様々なシグナルの時空間制御に関与していることを初めて明らかにする試みとして、またホスホイノシタイド代謝の乱れによって生じる疾病治療の手がかりを得るうえでも極めて大切である。

Spatial and temporal regulation of signalling molecules by phosphoinositides

Tadaomi Takenawa, The University of Tokyo, Institute of Medical Science, Professor

Number of researchers: 4 Term of Project: 2006-2010

In mammals, there are seven phosphoinositides that are known to play crucial roles in a variety of cellular processes. However, in spite of their physiological importance, their dynamic changes in response to stimuli and regulation of their metabolizing enzymes are hardly assessed, because these lipids are only contained in trace amounts and there is no sensitive method sufficient for detecting each phosphoinositide separately. Recently, a variety of phosphoinositide-binding domains which bind to each phosphoinositide with high specificity and affinity have been found. In this project, we will develop a novel method to detect and quantify each phosphoinositide using specific-phosphoinositide binding domains, and apply this method to measure contents of each phosphoinositide in tissues and cells. We will also develop transgenic mice of these domains to observe each phosphoinositide in living tissues and cells from a variety of diseases. We eventually aim to elucidate the mechanism of spatial and temporal regulation of phosphoinositides and to establish diagnostic and prognostic tests for human disorders caused by abnormal phosphoinositide metabolism.