

Study on the Signal Transduction
by Serine-Threonine Kinase Receptors
セリン-スレオニンキナーゼ型レセプターに
よる細胞内シグナル伝達機構

プロジェクトリーダー 宮 園 浩 平

(財) 癌研究会癌研究所 生化学部 部長



1. 研究の目的

生体内で細胞は常に分裂・増殖し、やがて死んでいくことを繰り返しています。こうした細胞の増殖は「増殖因子」とよばれるアクセルとなる分子と「増殖抑制因子」というブレーキとなる分子とによって調節されています。TGF- β は「 β 型トランスフォーミング増殖因子」の略で、動物の生体内の多くの細胞の増殖を抑制する代表的な増殖抑制因子です。

TGF- β は標的となる細胞の表面にある受容体（レセプター）に結合しますが、TGF- β のレセプターはセリンやスレオニンをリン酸化することから「セリン-スレオニンキナーゼ型レセプター」と呼ばれています。TGF- β が細胞表面のレセプターに結合すると、「Smad（スマッド）」とよばれる分子が活性化されて細胞の中へと信号が伝えられて行きます。

TGF- β のレセプターやSmadに異常が起こるとブレーキが壊れた状態になり、細胞はかつてに増殖を始めてしまうことから、癌や動脈硬化をはじめさまざまな疾患の原因となります。私たちのプロジェクトでは「セリン-スレオニンキナーゼ型レセプターのシグナル伝達機構」を明らかにすることによって、癌や動脈硬化などさまざまな疾患の病因を解明し、新しい治療法を確立するための基礎となる研究を行っています。



2. 研究の内容

私たちはセリン-スレオニンキナーゼ型レセプターの細胞内でのシグナル伝達機構を明らかにするために、哺乳動物の遺伝子をクローニングし、培養細胞を使ってその作用の研究を始めました。本プロジェクトではこれを発展させ、ショウジョウバエや酵母のような無脊椎動物を使ったモデル実験系を作って研究し、その成果を哺乳動物の研究に応用しています。このため、これまで培養細胞を用いた研究だけでは明らかとならなかったことが飛躍的に解明できるようになりました。また培養細胞で得られた実験成果が、生きている動物の身体内でも同じ様に働いているのか、或いは予想しないような別の働きもあるのかを明らかにするために、私たちがクローニングした遺伝子をマウスの中で発現させたり、あるいは全く発現させなくしたりすることによって、その働きを研究しています。こうした動物は癌研究などでは貴重なモデル動物としても応用されることが期待されています。

(1) 下等動物を用いたシグナル伝達機構の研究

ショウジョウバエにもTGF- β と類似した分子(decapentaplegicと呼ばれ、Dppと略されます)があり、ハエが生まれてくるさいにハネや臓器が正しい形で作られてくるように重要な働きを担っています。ショウジョウバエにもセリン-スレオニンキナーゼ型レセプターやSmadが存在し、Dppが正しく作用するようにシグナルを伝達します。ショウジョウバエは遺伝子の数もヒトやマウスより少ないことから実験にはたいへん便利で、よいモデル系となっています。ショウジョウバエの研究から得られた結果は、哺乳動物でも同じ様なことが起こっているかどうか、さらに確かめていきます。

(2) 培養哺乳類細胞を用いたシグナル伝達機構の研究

私たちはいろいろな哺乳類細胞を培養し、この中にさまざまな遺伝子を導入することによって研究を行っています。培養している細胞が「遺伝子に変異をおこした」セリン-スレオニンキナーゼ型レセプターやSmadによって増殖しなくなったり、異常に速く増殖するようになったり、あるいは死んで行ったりする様子を解析することによって、これらのシグナル伝達分子の働きを詳しく解明していきます。全く新しい遺伝子が見つかった場合も、まず培養細胞に導入して、細胞がどのような反応を示すかによってその働きを明らかにしていきます。上に述べたショウジョウバエの系から得られた遺伝子も哺乳動物がもっている類似した分子をまず探しだし、哺乳動物での作用を明らかにしていきます。

(3) マウスを用いた生体内でのシグナル伝達機構の研究

セリン-スレオニンキナーゼ型レセプターやSmadが生きている動物の身体内でどのような働きを持っているかを明らかにするためには、これらの遺伝子を遺伝子工学的手法によって全く発現させなくしたり(ノックアウトマウス)、あるいはある組織に大量に発現させたり(トランスジェニックマウス)することによって研究しています。また一つの遺伝子だけでなく、複数の遺伝子を発現させなくしたり、あるいはある遺伝子のある臓器だけで発現させなくすることによって、それぞれの遺伝子の役割をより詳しく研究しています。こうした動物が将来モデル動物として医学研究に広く応用できることが期待されます。

3. 研究の体制など

期 間：1996年10月～2001年3月

構 成：プロジェクトリーダー1名、コアメンバー3名、研究協力者

7名(うち日本学術振興会研究員3名)で構成されています。このほか、下記の研究室に属する研究生が多数、この研究に参加しています。

実施場所：この研究の主拠点は(財)癌研究会癌研究所で、生化学部と細胞生物部を中心に研究を行っています。

