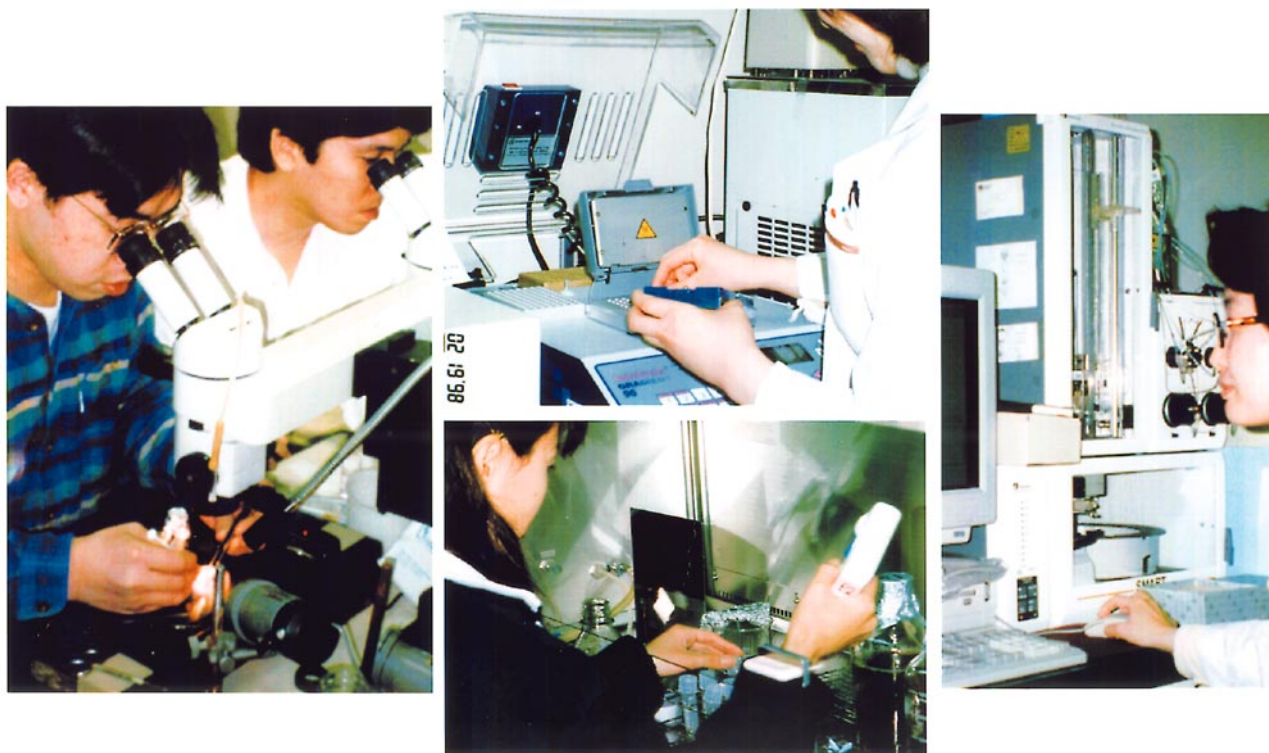


Regulation of Protein Kinases in Cell Signaling

シグナル伝達における タンパク質リン酸化酵素の活性調節

プロジェクトリーダー 大 野 茂 男

横浜市立大学 医学部 教授



1. 研究の目的

細胞は細胞外の情報を独自に処理し独自の行動を取る機構を備えています。細胞の持つこの情報処理能力は、多細胞生物にみられる、発生、組織形成、組織維持、免疫、神経機能といった高次の生命活動にとって死活的に重要である事がわかっています。つまり、多細胞生物は、多数の独立した情報処理装置（細胞）からなるネットワークとして機能する、巨大な情報処理システムであると考えられます。免疫系や神経系の異常、がんや動脈硬化等を初めとするヒトの疾患は、この情報処理システムのいずれかのレベルの破綻であると捉えることができます。

私たちは、細胞内情報処理の要として働いているタンパク質リン酸化酵素の作用機構を調べる過程で、これが巨大な分子複合体（「シグナル複合体」）として機能していることを見いだしました。さらに、この「シグナル複合体」が、線虫においては受精卵の細胞軸（極性）の決定を支配しており、高等動物では上皮組織の極性形成に関わっていることを見いだしました。この「シグナル複合体」は進化の過程で極めて保存された分子機械であり、これが生命にとって極めて根元的な役割を果たしていることが推測されます。

本研究ではこの「シグナル複合体」に特に注目し、その分子的な性状を完全に理解すると同時に、細胞の極性を制御する情報処理機構という観点から、あらゆる手法を用いて細胞、組織、個体レベルでの動態と役割とを解析します。そして、この研究を通じて多細胞生物細胞における情報処理の基本原理とロジックの解明をめざします。

2. 研究の内容

多細胞生物の細胞の多くが極性を有する事はよく知られています。極性はあらゆる細胞機能の重要な決定因子であり、例えば、受精卵が卵割を繰り返して胚を形成する過程においては、細胞分裂に先立って生ずる細胞内での物質の濃度勾配が死活的に重要な役割を果たしています。また、がんの9割以上は上皮細胞に由来しますが、上皮細胞では極めて精緻な細胞内装置が極性を持って発達しています。極性の消失は増殖や分化の異常として細胞の機能的な破綻を起こし、がんを初めとする様々な重大な疾患の原因となります。しかし、細胞の極性がいかに生じ、いかに制御されているかは全く不明です。

本研究では、私たちが見いだした細胞極性を支配する細胞内情報処理装置である「シグナル複合体」の分子的性状の解析と細胞、組織、個体レベルでの解析とを通じて、細胞極性を制御する細胞内シグナリング機構の解明をめざします。

(1) 細胞分化における「不均等分裂」と「シグナル複合体」

線虫の受精卵の極性化とそれに引き続く不均等分裂は、発生過程における細胞分化のモデルとして一連の先駆的研究が行われています。私たちが見いだした「シグナル複合体」の構成員であるタンパク質リン酸化酵素 (PKC) は、まさにこの過程を支配していることがわかりました。現在、線虫で見いだされた一群の遺伝子群の動物版の解析を進め、これを手がかりにして「シグナル複合体」の脊椎動物の細胞分化における役割の解析を、カエルを用いた発生工学、マウスを用いた分子遺伝学的手法 (ノックアウトマウス) で進めています。高等動物細胞の発生や分化過程における細胞極性化についてはほとんど手がかりがありませんが、私たちの研究は細胞分化の基本的な機構を明らかにします。

(2) 上皮細胞、神経細胞の極性形成と「シグナル複合体」

上皮やニューロンの培養細胞を用いて、「シグナル複合体」の構成員を遺伝子レベルで操作し、その役割を検討すると同時に、タンパク質機能ドメインの同定を進めています。一方、構成成分の遺伝子のノックアウトマウスはここでも力を発揮します。

(3) 細胞骨格系、細胞内物質輸送系の制御と「シグナル複合体」

細胞の極性を決定する要因として、細胞骨格系及び細胞内物質輸送系の役割が推定されます。上述の「シグナル複合体」は、おそらくこれらの細胞内装置の制御を介して、細胞極性を支配していることが推測されます。このような観点から、「シグナル複合体」と細胞骨格、細胞内物質輸送系との関係を解析しています。細胞骨格系と細胞内物質輸送系の制御機構は未だにほとんど不明ですが、本研究はこれらの根元的な細胞機能の理解を大きく増進させます。

(4) 「シグナル複合体」の分子構成とその空間的、時間的動態

細胞内情報処理の素過程はタンパク質分子素子の状態変化「スイッチング」に還元することができます。タンパク質リン酸化酵素はこのスイッチングを司る基本的な分子素子であり、その活性がいつ、どこで変換するかが、シグナリングの要となります。私たちは上述の「シグナル複合体」がシグナリングの場を構成する普遍的な分子装置であると考えています。「シグナル複合体」の構成成分である個々のタンパク質分子のリストアップと生化学的な性格付け、それらの空間的、時間的な動態、その制御機構等を生化学や分子生物学、細胞生物学等のあらゆる方法論を総動員して進めています。「シグナル複合体」とその「スイッチング」の分子レベルでの理解は、上述の個体レベルでの役割の理解と合わせ、これを標的とした診断技術や人為的な操作技術 (薬剤) の開発の基盤となります。

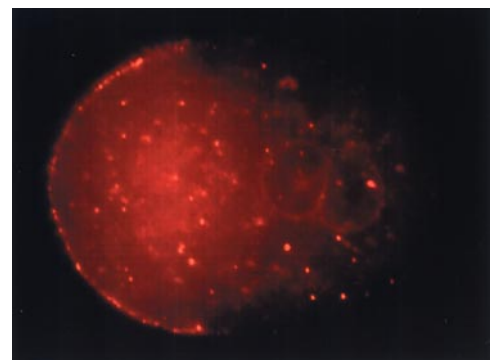
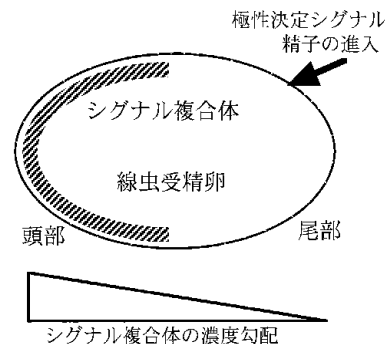
3. 研究の体制

期 間：1996 年 10 月～2001 年 3 月

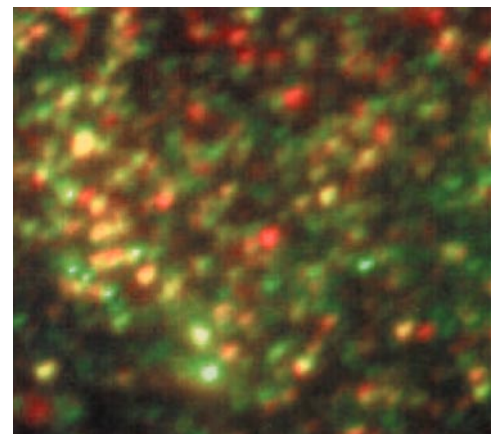
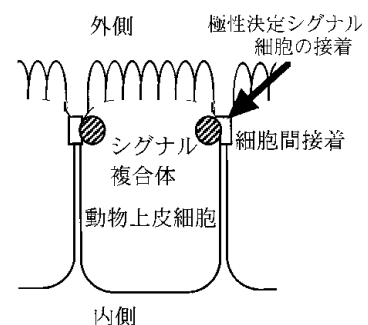
構 成：プロジェクトリーダー1名、コアメンバー4名、研究協力者5名 (うち1名は学術振興会研究員)、その他下記研究室に属する12名の大学院生、学生がこの研究に参加しています。

実施場所：横浜市立大学医学部第2生化学教室

線虫では精子の進入箇所が体の前後軸を決定する。これに関わる遺伝子産物は「シグナル複合体」を形成し、その分布は受精後に、急速に頭部に偏った分布を示すようになる。これがその後の細胞の分化に必須である。



「シグナル複合体」は、動物上皮細胞では細胞密着部位に局在し、細胞極性を支配する



「シグナル複合体」は細胞膜直下に顆粒状に存在する