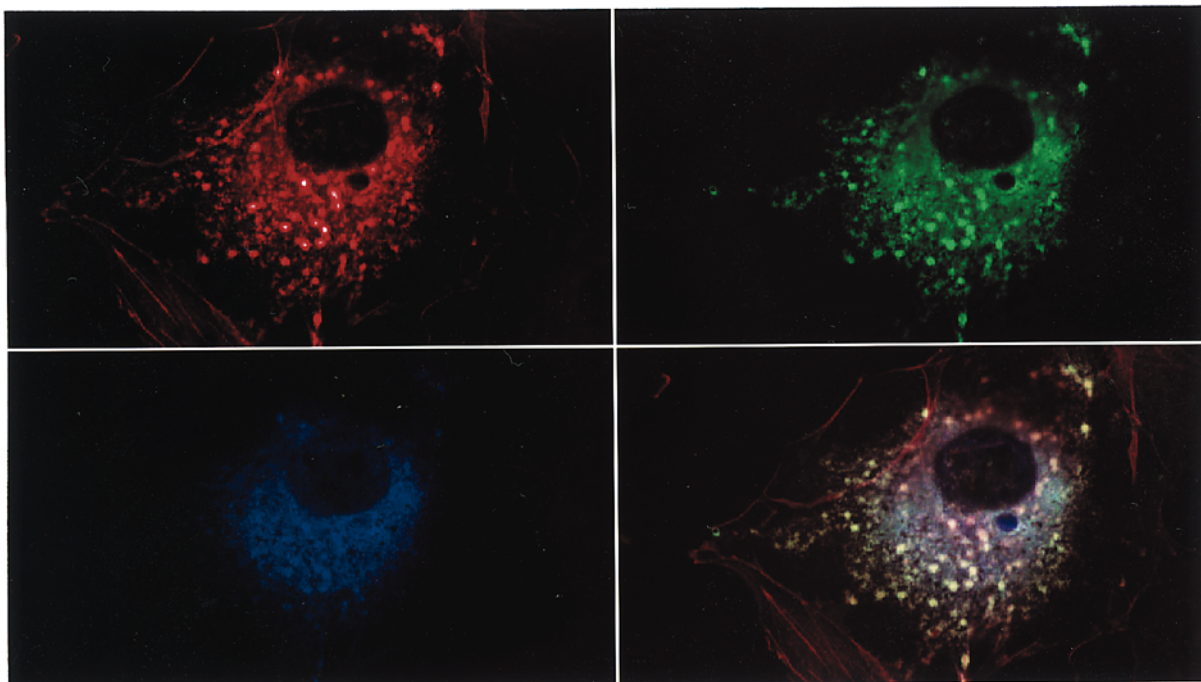


Molecular interaction between inositolphospholipids and signalling proteins

イノシトールリン脂質と シグナル蛋白質の分子相関

プロジェクトリーダー 竹 縄 忠 臣

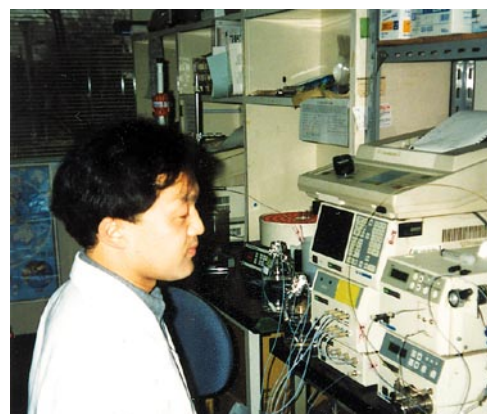
東京大学 医科学研究所 教授



1. 研究目的

地球上に誕生した生命が単細胞から多細胞さらに高等動物へと進化すると、個体の生命活動を効率よくおこなうため様々な器官や組織が作られ、それらを統御するシステムとして神経系や内分泌系が出現してきました。これら制御系は我々の身体を構成する全ての細胞の機能をコントロールしています。その際、指令を受けて細胞内に情報を伝え、様々な生理機能を引き起こす役割を果たしているのが細胞内情報伝達で、細胞機能をコントロールするいわばソフトの役割をはたします。このような情報伝達ソフトがおかしくなると癌や様々な成人病が生じることが分かっています。

情報伝達の主要なソフトとして多くのホルモンや神経伝達物質がイノシトールリン脂質の分解を促進し、2つの2次メッセンジャーを産生して機能蛋白質の活性を変化させ、生理機能を発現するという方法を取っています。これらはイノシトールリン脂質の分解産物を情報伝達的手段として使用しているわけですが、イノシトールリン脂質そのものが様々な



シグナル分子の活性調節を介して細胞骨格制御、分泌、糖輸送などの細胞機能を直接調節していることが明らかになりつつあります。本プロジェクトにおいてこれら個々のイノシトールリン脂質の合成、分解がどのようにして調節されているのか明らかとし、更にはどのような蛋白質と結合し、機能を修飾しているのかを調べ、イノシトールリン脂質そのものによる情報伝達を明らかとしたいと考えています。このような脂質によっておこなわれる情報伝達研究は未開拓の分野ですが、将来様々な細胞機能の制御において重要性が認識されるであろうと考えています。最終的には合成機能脂質誘導体を作り、情報伝達、生理機能制御を行い、細胞内情報操作という全く新しい概念によって、合成機能脂質による骨格制御を介しての制癌剤開発などの医薬開発に結び付けたいと思っています。

2. 研究の内容

リン脂質は細胞膜構成成分として必須の脂質ですが、イノシトールリン脂質の中にリン酸を2-4つ持ったものはかなり高等に進化した生物でのみ現われてきます。ということは下等生物には必要とされない増殖や分化のコントロールとか神経活動などの高次機能制御と結び付いていると考えられます。近年、イノシトールリン脂質にもイノシトールの様々な位置にリン酸を付加されたものが存在することが分かってきました。これら各々のイノシトールリン脂質には特別な生理機能が存在し、様々なシグナル分子の活性を制御していることが分かってきました。

そこでそれら個々の脂質の機能を明らかにするために、まず個々のイノシトールリン脂質がどのように合成され、分解されるか、又その合成、分

解がどのようなシグナルで調節されているのかを明らかにしたいと思います。そのためにイノシトールリン脂質を合成、分解する酵素のcDNAを採り、細胞に発現させどのように活性が調節されているのか調べます。又細胞内での活性を分子生物学の手法で人工的に上昇させたり、下げたりした場合細胞の運動、分裂、膜輸送にどのような影響がでるかを明らかにします。それらの遺伝子を欠損したノックアウトマウスを作成し、発生過程での障害や機能変異を調べ、個体レベルでの生理機能を明らかにします。次にこれら個々のイノシトールリン脂質がどのような蛋白質に結合してその活性を制御しているかを調べ、下流のシグナルを明らかにする研究を行います。

これらの研究が明らかになれば様々な疾病において、新しい視点に立った医薬品作りが可能となります。上記の知見を応用して癌の浸潤、転移の阻害剤を始めとする新しい成人病薬への手がかりを掴みたいと思います。

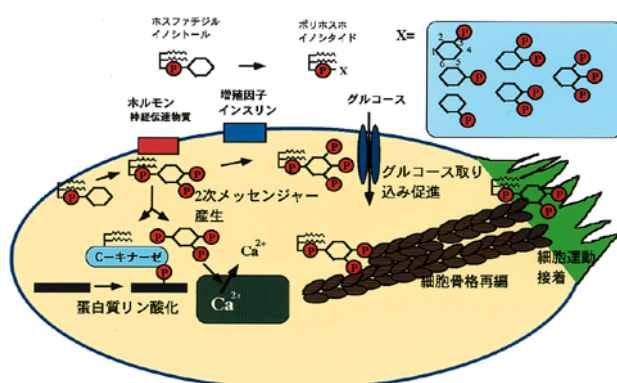
我々はすでにこれらのイノシトールリン脂質が細胞骨格構築蛋白質に結合し、細胞骨格調節に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきました。癌細胞では細胞の運動、浸潤が亢進し、転移が起こりやすいということが癌の重篤性に繋がるということは誰もが認めることです。細胞の運動や接着には細胞骨格系が重要な役割を果たしていますが、癌細胞ではこの細胞骨格制御の情報伝達がおかしくなり、運動、浸潤が亢進していると思われます。つまりイノシトールリン脂質情報伝達系の変異が大きな要因のひとつに挙げられます。そこでおかしくなっている情報伝達系を正常にすることで癌細胞の運動性や浸潤性を正常にする試みを、イノシトールリン脂質の誘導体を合成し、行いたいと思います。

3. 研究体制

期 間：1996年10月-2001年3月

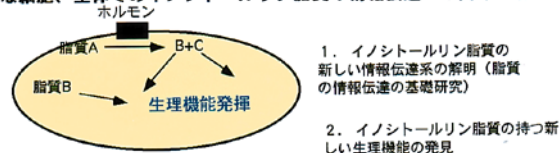
構 成：プロジェクトリーダー1名、コアメンバー2名、東京大学医科学研究所細胞生物化学研究部に属する大学院生8名が協力して研究を進めています。

実施場所：東京大学医科学研究所細胞生物化学部



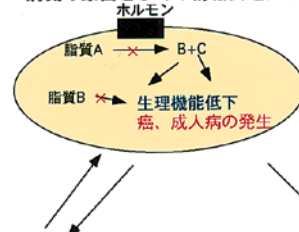
イノシトールリン脂質情報伝達系

1. 正常な細胞、生体でのイノシトールリン脂質の情報伝達への関与の解明



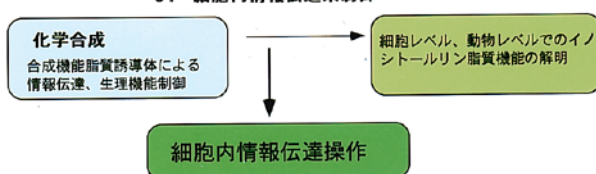
1. イノシトールリン脂質の新しい情報伝達系の解明 (脂質の情報伝達の基礎研究)
2. イノシトールリン脂質の持つ新しい生理機能の発見

2. 病気の原因としての情報伝達異常



1. 各種疾病でのリン脂質情報伝達の低下、または異常亢進の解明

3. 細胞内情報伝達系制御



細胞内情報伝達操作とその応用