

チロシンリン酸化酵素 Src によるシグナル伝達の解明とその疾患への寄与



本田 拓也 Honda Takuya

大学院薬学研究院助教

専門分野：分子細胞生物学、薬理学

神奈川県出身。2013年千葉大学薬学部薬学科卒業。2017年千葉大学大学院医学薬学府4年博士課程を修了し博士（薬学）の学位を取得。また、2017年千葉大学博士課程教育リーディングプログラム修了。2016～2017年日本学術振興会特別研究員DC2採用。2017～2018年3月まで日本学術振興会特別研究員PD採用。2018年4月から12月まで、千葉大学大学院薬学研究院で特任助教。2019年1月より現職。第35回（2018年度）井上研究奨励賞受賞。

— どのような研究内容か？

タンパク質を構成するアミノ酸は、酵素によってリン酸や脂質などを付加されることが知られており、その中の一つにチロシンのリン酸化があります。チロシンのリン酸化は細胞内情報伝達の一つで、細胞増殖や細胞接着などの生命活動を制御しています。また、チロシンリン酸化制御の異常は、がんを始めとした様々な疾患の原因となっています。チロシンリン酸化を行う酵素の一つとしてSrcというタンパク質があります。Srcが異常に活性化することによって細胞ががん化することが知られており、異常活性化型のv-Srcは最初に発見されたがん遺伝子産物として多くの研究が行われています。v-Srcによる細胞のがん化は、主に細胞増殖シグナルを活性化することが原因だと考えられてきました。しかし、私たちの実験結果ではv-Srcによる細胞増殖は観察されず、v-Srcを発現したほとんどの細胞は細胞増殖が止まりました。一方で、v-Srcが発現してから長期に培養すると、コロニーを形成する特徴のあるがん細胞の形態をもつ細胞が出てくるようになりました。v-Srcを発現した細胞を経時的に観察すると、ほとんどの細胞でv-Srcによって染色体異常が起こっており、その結果v-Srcの発現が低下している細胞が出現してくることが分かりました。さらに興味深いことに、がん細胞の形質を獲得した細胞はv-Srcの発現が低下した細胞集団の中から現れてくるようになりました。

— 何の役に立つ研究なのか？

今回の研究によって、v-Srcや異常活性化型Srcによるがん化に最も重要な現象は、細胞増殖シグナルの活性化ではなく、がん化に関わる染色体異常の誘発であるということを示すことができました。このことから、染色体異常に関わるチロシンリン酸化タンパク質を新規の抗がん剤やがん予防のターゲットとして考えることができます。また、v-Srcは発見されてから40年以上経ちますが、いままでと異なる着眼点で研究

を行うことによって新しい知見を得ることができました。今回の研究のように従来の知見と異なる結果を得た際にも、原因を追究することで新しいことを見つけることができるということが研究の面白さの一つだと考えています。

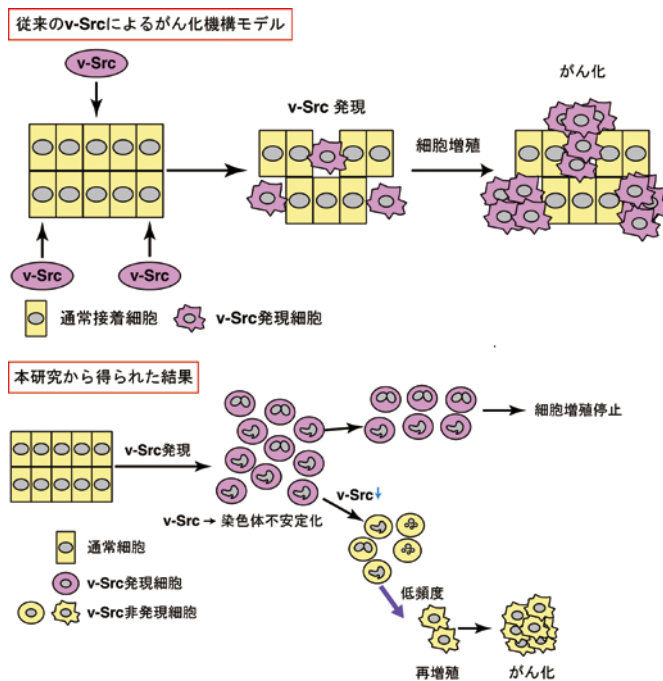


図1 研究概略図

— 今後の計画は？

現在は少し視点を変えて、セラミドなどのスフィンゴ脂質やその代謝産物の産生酵素にSrcがどのように関わるのかについて研究を行っています。スフィンゴ脂質の代謝異常は細胞のがん化や神経変性疾患など多くの疾患に関わることが知られており、メカニズムの解明や治療薬の創出が期待されて

います。そこで、スフィンゴ脂質代謝酵素がSrcによってチロシンリン酸化されるのか、また活性が制御されるのかどうかを明らかにしていきたいと考えています。さらにこの研究からSrcとがん化の関係について新しい手掛かりが得られると考えています。

—— 関連ウェブサイトへのリンク URL

▶ <http://www.p.chiba-u.jp/lab/maku/index.html>

▶ <http://www.p.chiba-u.jp/lab/hinka/index.html>

—— 成果を客観的に示す論文や新聞等での掲載の紹介

Honda T, et al., Sci. Rep., 8: 1063, (2018)

Honda T, et al., Sci. Rep., 6: 38751, (2016)

—— この研究の「強み」は？

スフィンゴ脂質代謝酵素のチロシンリン酸化を介した活性制御はほとんど報告されていません。そのため、スフィンゴ脂質代謝酵素の活性についてはタンパク質の量を変動させることで制御するという報告が多くあります。しかし、リン酸化データベースを調べると、いくつかの酵素がチロシンリン酸化を受けることはわかっています。そのため、Srcという新たな着眼点から研究を行うことによって新規のメカニズムを発見でき、その結果、新たな創薬につながるものと考えています。

—— 研究への意気込みは？

今まで報告されている概念と異なる着眼点による研究や、誰も検証していないメカニズムの探索は研究の醍醐味の一つであると同時に、困難が多い道であるとも考えています。そのため、地道に一つ一つ確かなことを積み重ねて、多くの人に興味を抱いていただけるような研究をしていきたいと思えます。