

分野紹介

多細胞生物の情報伝達 細胞の極性、運動制御から形態形成制御に至る情報伝達

腫瘍分子医学研究分野では長年イノシトールリン脂質情報伝達についての研究を行ってきた。その過程で細胞外刺激に应答して活性化され、2つのセカンドメッセンジャー、IP3とジアシルグリセロールを産生するホスホリパーゼCの活性化機構の解明を行い、更にはイノシトールリン脂質がセカンドメッセンジャー産生脂質として働くのみならず、そのものが様々な蛋白質の活性を調節するモジュレーターとして作用することを明らかにしてきた。特にPIP2は細胞骨格系の構築や膜輸送に於て、アクチン重合調節や小胞のターゲティングに(図1ではEpsinの持つENTHドメインはPIP2結合ドメインであることを示した。ENTHドメインを介しての膜へのアンカーリングはエンドサイトーシスに必須である)、またPIP3はAktの活性化を介して細胞増殖やサバイバルシグナルにクリティカルに働く。これら重要な機能を担うイノシトールリン脂質の濃度は厳密にキナーゼやホスファターゼによってコントロールされている。PIP3ホスファターゼであるPTENの変異はPIP3濃度の異常上昇とAktの恒常的活性化を起し、様々な癌を引き起こすし、PIP2ホスファターゼの一種であるOCRLはLowe syndromeの原因遺伝子産物となる。我々は様々なイノシトールリン脂質のキナーゼやホスファターゼを採り、細胞骨格や小胞輸送制御、更には癌化への関与を明らかにしている。一方でホスホリパーゼCの研究も引き続き行い、ノックアウトマウスの作成による個体での機能解析を行っている。

1980年代後半、新しいPLCを採ることに精力を注いでいたが、1989年に新しいPLC(現在の名はPLC γ 2)を採ったところ、このPLCはユニークなドメインを持っていた。それはSrcという癌遺伝子産物が有しているドメインでSH2(Src相同2),SH3と呼ばれているものであった。我々はSH2ドメインの機能に興味を持ち、より積極的にSH2ドメインを持つ蛋白質を探すプロジェクトを開始した。その結果見つかったのがAsh(abundant SH)と名付けた蛋白質である(1992年)。AshはSH3-SH2-SH3という構造を持つ典型的なアダプター蛋白質であった。このアダプター蛋白質がチロシンリン酸化されたEGF受容体にSH2ドメインで結合することや、EGFやPDGFの様な増殖因子による細胞増殖作用に必須であることを証明した。しかしSchlessinger達も全く同じ蛋白質を見つけGrb2と名付けた。今日ではGrb2の名前の方が有名になってしまっているが我々は一応Ash/Grb2と併記して使っている。その後の





研究でAsh/Grb2はSH3ドメインを介して、Sos (RasのGDP/GTP交換因子) に結合し、Rasを活性化させ、MAPKの活性化を経て、核へ増殖シグナルを送ることが明らかになった。Ash/Grb2は様々な細胞増殖因子のシグナル伝達に使われ、非常に重要なシグナリング分子となっている。更に我々は現在の研究に繋がる重大な手がかりをその実験の過程で見いだした。それはAsh/Grb2の抗体を細胞内に注入したところ、PDGF刺激によるDNA合成促進を阻害したのみならず、膜ラフリングをも抑制したことである。この事実はAsh/Grb2の下流に細胞骨格系を制御する蛋白質が存在することを示唆していた。次に細胞骨格に繋がるAsh/Grb2の下流分子の探索に取り掛かった。

その結果見いだしたのがN-WASPである。N-WASPは多くの機能ドメインを持ち、特徴的なのは低分子量G蛋白質のCdc42結合モチーフであるGBD/CRIBドメインを持つことと、アクチン結合サイトとしてverplorin 相同領域(V)及びArp2/3複合体結合部位のcofilin-likeとacidic(CA)の領域を持つことである。N-WASPを細胞に発現させるとCdc42依存的に糸状仮足を生じた。更に我々は「どのような機序でN-WASPが活性化され、糸状仮足形成を起すのか」を明らかにした。刺激の無い状態ではN-WASP分子は折れ曲がって閉じた状態にあり、VCA領域は露出していない。チロシンキナーゼが活性化されると、Cdc42が活性化され、N-WASPのGBD/CRIBドメインに結合し、PIP2(思いもかけず、イノシトールリン脂質がここでも登場してきた)がWH1ドメインに結合して、VCA領域が露出してアクチンの重合が促進され、糸状仮足形成に至るというものである。その後、我々はWASPのC末と相同性が高く、VCA領域を持つWAVEを3種類を見つけた。N-WASPがCdc42によって活性化され糸状仮足を形成するのに対し、WAVEはRacによって活性化され、葉状仮足を生じた。しかしWAVEはRacによって活性化されるものの、直接結合せず、RacとWAVEの間にシグナルを橋渡ししている分子があることを示唆した。極く最近、Racの下流にあってWAVEにシグナルを渡し、Arp2/3複合体の活性化を生じて、葉状仮足形成を促す分子を特定した。その分子はIRSp53という全く機能が分かっていない蛋白質であった。IRSp53は活性型のRacに特異的に結合し、さらにSH3ドメインでWAVEのプロリンに富む配列に結合して、WAVEを活性化し、膜ヘリクルートする蛋白質であった。以上の研究成果より、これらWASPファミリー蛋白質は外界からの遊走シグナルを受けて、活性化され、遊走先端部でダイナミックなアクチン線維の再構築を引き起こし、細胞を直接移動させるキイの蛋白質であることが分かってきた(図2)。細胞の方向性を持った遊走は炎症性細胞の炎症部位への移動、癌細胞の浸潤、転移のみならず、個体発生や器官の形成にも必須な重要な生命現象である。又細菌感染分野との共同研究で、赤痢菌が感染して宿主の細胞内でN-WASPを使ってアクチンコメットを形成し、泳ぎ廻ることが明らかになり、病原性大腸菌が宿主細胞に接着したり、ワクシニアウイルスが細胞内を泳ぎ廻るときにもN-WASPが使われていることも分かってきた。更にはN-WASPをビーズに結合させ人工的にコメット形成を起し、泳がせることにも成功している(図3)。

最近ではこれらWASPファミリー蛋白質が発生、形態形成にも関与していることを見つけ、細胞極性、遊走から器官形成(図4)へ至るまでのこれらの蛋白質の役割を追及している。