

研究テーマ： がん形質発現機構をモデルとしたシグナル伝達病の戦略的生命科学研究	
研究代表者（職氏名）：教授・達家雅明	連絡先（E-mail等）： tatsuka@pu-hiroshima.ac.jp
共同研究者（職氏名）：教授・小西博昭、助教・大田 毅	

生命現象の基本メカニズムである「シグナル伝達系」の異常により発症する疾患には、がん、糖尿病等代謝疾患、神経変性疾患、免疫疾患等があげられる。これらの疾病は成人病として知られており、中高齢者が罹患する代表的な疾病である。また、これらの疾病は生活習慣や生活環境との関連性が強く指摘されており、その発症メカニズムは内因性及び外因性のシグナル伝達破綻要因相互作用によるところが大きいと考えられている。特に「がん」に限った場合、その発症過程は進行性であり多段階である。すなわち、シグナル伝達系の破綻が何重にも積み重なってがん細胞は最終的には浸潤性増殖と転移をし、患者を死に至らしめる<sup>1</sup>。この破綻の過程は細胞の生存、増殖、運動に関係するシグナル伝達経路が外因的な要因（紫外線や放射線、大気や食品などに含まれる発がん性物質、更に、ストレスを含む生活習慣で培われた種々の因子）の影響下で破綻し続けて行く過程であり、その破綻の進行は内因的な要因（遺伝的素因やがん始原となった細胞の持つ脱分化能力などの細胞運命）にも大きく依存する。

本研究では細胞のがん形質発現機構をひとつのモデルとしてそのシグナル伝達の連鎖的破綻様式を紐解く。特に、発がん研究の根幹的な命題のひとつである「進行性病態」に焦点をあてたシグナル伝達破綻連鎖の機構解明という意欲的な研究テーマを提案する。がん形質とはがん細胞が発現している形質のことであり、生物学的特徴として観察可能である。しかしながら、全てのがんは進行性に推移し、同一がん組織内のがん細胞は均一な形質を持っているという訳では無く、また、時間軸に対してもがん形質は大きく変貌する。同様に、がんは患者毎に個性を持っており、現在ではテーラーメイド医療が新規抗がん療法開発研究の主流となっている。がん細胞の形質変貌の原因ははっきりとはわかっていないが、その起源は多様な分化が可能な臓器中に存在する「がん幹細胞」にあるとされている。しかし、一般に正常な幹細胞では制御し統制されたシグナル伝達経路が働いており、破綻の連鎖は起こらない。すなわち、環境要因に鋭敏に反応しシグナル伝達を次々と破綻に導く機構ががん細胞には備わっている。申請者たちはこういった機構解明のキー分子を求めてがん形質発現シグナル伝達経路解析をおこなってきた。がん形質発現シグナル伝達経路上のどこかに破綻の連鎖を説明出来る因子や機構が存在し、こういった分子の解析は「がん分子標的診断」や「がん分子標的治療」のために有用である。申請者たちはがん遺伝子産物チロシン・キナーゼ（erbB）のシグナル伝達経路解析<sup>2</sup>や、染色体分配破綻原因遺伝子産物セリン/スレオニン・キナーゼ（Aurora）のシグナル伝達経路解析<sup>3</sup>、あるいは、転写因子修飾解析を通じて新規標的分子を探すことを目指した。また、ここにはシグナル伝達蛋白質の修飾異常が寄与しており<sup>4</sup>、すなわち、破綻の連鎖はシグナルの恒常的な質的变化が誘導されている。こういった分子修飾についても、その分子標的としての可能性を持っている。

そこで、本研究では、シグナル伝達の連鎖的破綻をプロモートする仕組みについて分子レベルで解析し、以下の目標を目指すこととしている。すなわち、

- ・本学部からの特色ある研究成果の国内外への発信を目指す。

- ・また、研究成果を産業創生シーズとして育てることを目指す。
- ・さらに、本プロジェクト研究体制の活力を活かして学部教育に生命環境学部独自の新たな息吹を吹き込むことを目指す。

上記目的のために、平成20年度は、「染色体分配シグナル破綻解析研究」、「増殖制御シグナル破綻解析研究」、「蛋白質修飾制御破綻解析研究」の3つの柱を設定し、鋭意研究をおこない新たな分子標的を探索した。その結果、「染色体分配シグナル破綻解析研究」については、

1. A型オーロラが高発現しているがん細胞では細胞質に存在すると従来考えられており、その結果に基づいてがん診断や分子標的治療の達成を目指していたが、A型オーロラは細胞核において機能し、その核移行阻害によりA型オーロラの機能破壊をおこなえることを見つけた<sup>5</sup>。

2. B型オーロラ結合性関連分子であり抗アポトーシス活性を持つSurvivinの新規結合分子として未解析の遺伝子であるPARP-6を発見し、新たなスプライシング変異体が存在することも突き止めた<sup>6</sup>。

また、「増殖制御シグナル破綻解析研究」については、

3. 上皮増殖因子受容体の新しい下流因子として、CLPABP (cardiolipin and phosphatidic acid-binding protein) を見つけた。この分子は未解析のチロシン残基リン酸化分子であり、ミトコンドリア指向性のRNA顆粒形成に寄与していることが示唆された<sup>7</sup>。

更に、「蛋白質修飾制御破綻解析研究」については、

4. 試験管内翻訳転写実験系を用いて、転写因子のアセチル化が転写活性を高めることを見つけ、新しいアセチル化修飾酵素の単離同定への道を開いた<sup>8</sup>。

以上1～4の成果は県立広島大学の技術シーズとして、今後、特許の取得が図られており、また、産業シーズとしての有用性が検討されると同時に、質の高いインパクトファクターを有する国際学術誌への投稿をおこなって、本学部からの特色ある研究成果の国内外への発信をおこなった。その中には、研究に献身的に従事した学部学生の名前も著者となっており、こういった活動と講義を連携させて、生命科学の面白さと深遠さについて、学部教育に新しい息吹を吹き込みつつある。

<sup>1</sup> 達家雅明、角永武夫：細胞形質転換試験・毒性試験講座12巻 89-99, 1991 (地人書館, 東京)

<sup>2</sup> 小西博昭、他：Muc4 is required for activation of ErbB2 in signet ring carcinoma cell lines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 355:200-203, 2007.

<sup>3</sup> 達家雅明、他：Aurora-B regulates RNA methyltransferase NSUN2. *Mol. Biol. Cell* 18, 1107-1117, 2007.

<sup>4</sup> 達家雅明、他：Constitutive phosphorylation of Aurora-A on Ser51 induces its stabilization and consequent overexpression in cancer. *PLoS ONE*. 2: e944 (1-11), 2007.

<sup>5</sup> 達家雅明、他：Oncogenic role of nuclear accumulated Aurora-A. *Mol. Carcinog.* 2009 Feb 9.

<sup>6</sup> 達家雅明、嶋本文雄：特許「モノADPリボシル化酵素PARP-6、アイソフォームとその使用」(申請中、学内審査済)

<sup>7</sup> 小西博昭、他：Novel tyrosine phosphorylated and cardiolipin-binding protein CLPABP functions as mitochondrial RNA granule. *Biochim. Biophys. Acta-Molecular Cell Research* 1783, 1036-1047 (2008)

<sup>8</sup> 大田毅：特許「無細胞系タンパク質合成系における新規合成量増加法」(申請準備中)