



教授 岡田 雅人 (Masato OKADA) okadam@biken.osaka-u.ac.jp
 准教授 名田 茂之 (Shigeyuki NADA) nada@biken.osaka-u.ac.jp
 助教 梶原 健太郎 (Kentaro KAJIWARA) kajiwara@biken.osaka-u.ac.jp
 URL: <http://www.biken.osaka-u.ac.jp/biken/oncogene/>

がんは、細胞におこる様々な変異を引き金として発生し、不死化と形質転換という二つの段階を経て悪性化します。不死化ではがん抑制機構であるアポトーシスや老化が回避され細胞は自律的な増殖能を獲得し、形質転換では細胞間コミュニケーションの破綻、細胞形態の変化、浸潤・転移能の獲得など、がんの悪性化形質が現れます。発癌制御分野では、がん遺伝子が関わる細胞内シグナル伝達系に着目し、がんの発生およびその進展機序の全貌解明を目指して研究を展開しています。

Srcがん遺伝子とがん進展

Srcは世界で最初に同定されたがん遺伝子で、細胞膜直下に存在するチロシンキナーゼ型シグナル伝達分子です。正常組織では細胞同士が強固に結合形態を保っていますが、がん細胞は形態を大きく変化させて、タンパク質分解酵素や成長因子を分泌して他組織に浸潤・転移します。当研究室では、がんで機能亢進したSrcが細胞骨格系を制御するシグナル伝達経路を活性化して、細胞の形態変化や運動能亢進に寄与することを明らかにしました(図1、2)。さらにSrcは、がんを取り巻く環境からの増殖関連因子を介しても活性化し、タンパク質分解酵素などの遺伝子発現を促進してがん細胞の悪性化を促すこともわかってきました。現在、Srcが関わるがんの浸潤・転移、悪性化の機構について、さらに詳細な解析を進めています。

また興味深いことに、Srcは多くのがん遺伝子と異なり、がんにおいて遺伝子変異が見つかっていません。一方当研究室では、「細胞競合」と呼ばれる細胞同士が競合し勝者が生存し敗者が排除されるという現象において、Srcが変異した細胞が積極的に排除されるメカニズムを明らかにしつつあります。この細胞競合とSrcの関わりが明らかになれば、がん進展におけるSrcの新たな機能の解明につながる事が期待され、現在さらなる解析を進めています。

p18/RagulatorとmTOR栄養シグナルの分子機構

mTOR (mechanistic Target of Rapamycin)は、細胞の栄養状態や成長因子を感知して細胞の成長やオートファジーの制御を担うシグナル伝達分子で、生体の恒常性維持に必須の役割を担います(図3)。当研究室では、p18と名付けたタンパク質がmTOR(特にmTORC1複合体)の制御分子群(Ragulator)をリソソーム膜にアンカーすることによって、その活性調節に重要な役割を担うことを明らかにしました。現在、p18/RagulatorによるmTORC1の調節機構について、タンパク質の構造解析や他の制御因子との相互作用に着目し研究を進めています(図4)。

上記に加えて、ハダカデバネズミを用いたがん防御戦略に関する研究も行っています。ハダカデバネズミは同じげっ歯類であるマウスの10倍近く長く生きますが、その細胞は加齢変化に強く、がんにもなりません。この形質がどのような機構により可能になっているのか、特にmTORシグナルに焦点をあてて研究を進めています。

図1: Srcがん遺伝子によるがん進展促進機構

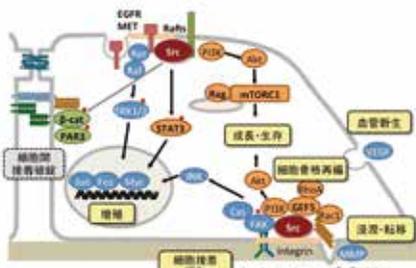


図2: Src活性化による細胞形質の転換

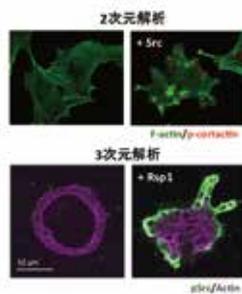


図3: mTOR栄養シグナルの分子機構

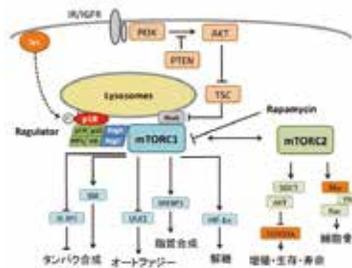
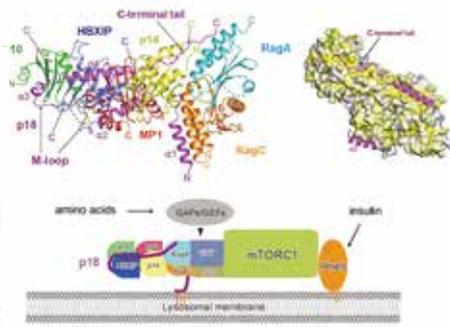


図4: Ragulator-Rag GTPase複合体の構造解析



〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1
 大阪大学 微生物病研究所
 TEL:06-6879-8297
 FAX:06-6879-8298



研究室のHPはこちら