

Title	新しい時代の分子標的 : キノームからホスファトームへ
Author(s)	島, 礼
Citation	癌と人. 34 P.29-P.30
Issue Date	2007-05-10
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23751
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

新しい時代の分子標的：キノームからホスファトームへ

島 礼*

タンパクのリン酸化レベルは、キナーゼ（リン酸化酵素）と、ホスファターゼ（脱リン酸化酵素）の拮抗する作用によって調節されます。キナーゼに対する阻害剤として開発された抗癌剤グリベック（BCR/ABL 阻害剤）や、イレッサ（EGF レセプター阻害剤）の登場で、細胞内タンパク質のリン酸化制御による癌治療は、極めて有望かつ現実的な治療法となりました。

昨年末、癌治療に最も大きな福音をもたらしたグリベックの発見 20 年（Ph 染色体陽性 CML に対する分子標的治療薬として 2001 年 5 月 10 日米国で承認された）を記念して、開発の地スイスのバーゼルにおいて、キナーゼ分子標的学会（Targeting the kinome）が開かれました。そこでは、新しいキナーゼ阻害剤の発表と共に、次の時代の分子標的として、ホスファターゼを分子標的とした研究に大きな期待が寄せられました。

さてグリベックが産声を上げた今から 20 年前頃は、まだ癌遺伝子のハンティングに世界が沸き立っており、なかでも raf, ret, を始めとして様々なキナーゼが癌遺伝子として見出され、その作用機構の解明や阻害剤のスクリーニングが開始されていました。そのなかで私は、当時国立がんセンターの総長であった杉村隆先生、発がん研究部の長尾部長のもとで、「がん診断および治療の分野で、将来はきっとホスファターゼが重要になるはずである。」という予測の下に、プロテインホスファターゼの基礎研究を始めました。その頃は、セリンスレオニンホスファターゼ (PP) として PP1 と PP2A, PP2B (カルシニューリン), が研究されているだけでした。この 20 年間の我々を含む世界中の研究により、セリンスレオニンホスファターゼ (PP) として約 25 個、チロシンホスファター

ゼ (PTP) として約 40 個、2 重基質特異性ホスファターゼ (DSP) として約 70 個が同定されました。

「癌研究において、ホスファターゼもキナーゼと同様に分子標的となりうるのか？」と問われることがあります。初期の段階では、キナーゼ = 癌化因子、ホスファターゼ = 癌化抑制因子、と想定されていました。しかし、個々のホスファターゼ分子の機能が明らかにされ、むしろ悪性化に働く場合があることも示されてきたのです。現在は、国内外において臨床サンプルを用いて、ホスファターゼのそれぞれの分子が、癌遺伝子的なのか、それとも癌抑制的なのか、の解析が大規模に行われています。癌の悪性化に働く場合は、その阻害剤が治療の有効な手段になりますし、癌の抑制に働く場合は、むしろ診断に用いられる可能性があると思っています。

論理的には癌研究において重要なはずであったホスファターゼ研究が、キナーゼ研究に較べて遥かに遅れていたのには理由があります。研究が難しいのです。基質を同定するのは、キナーゼと較べて遥かに困難です（*in vitro* の実験で何種類かのリン酸化基質を準備することの大変さをご想像ください。細胞ラベル実験での過剰発現の系でも同様です）。PP 分子種の場合は、実験がさらに困難になる問題があります。それは、PP の殆どが、細胞のなかでは単体では存在せず、複合体として存在しているからです。PP の主要な分子種である PP1 を例にとりますと、触媒サブユニットと結合タンパクとからなるホロ酵素として存在していますが、この結合タンパクの同定が非常に厄介な仕事でした。古典的な精製、免疫沈降、イーストを用いた 2-hybrid 法などにより、現在では PP1 の制御サブユニットとして 40 個以上が同定され、さら

にその数が増加しています。

我々は、PP1は細胞内シグナルの中心と考えています。様々な結合タンパクを介して細胞内の重要な働きを制御するからです。しかし、それは中心であるが故にカオスでもありました。しかし我々は世界で初めてPP1に対する特異的な阻害剤（トートマイセチン）を同定し、癌シグナルにおけるPP1の働きの解明に本格的にのりだすことができるようになりました。

我々は今回の大阪癌研究会の助成による研究を始め、トートマイセチンを用いた実験により、PP1が、TNF α による刺激の下で、JNKやカス

パーゼに影響を与えることなくNF- κ Bの活性化のみを正に調節することを見出しました。ついで生化学的な解析により、PP1が未知の結合タンパクによりIKK複合体に運ばれ、そこでIKKの活性化を正に調節することが分かりました（論文投稿中）。今後は、PP1/IKKを標的とした新しい癌治療の開発を目指したいと思っております。

*宮城県立がんセンター研究所
平成17年度一般学術研究助成金交付者