

特集：次世代シグナル伝達研究—先駆的基礎解析と臨床・創薬への展開—

## 次世代シグナル伝達研究 —先駆的基礎解析と臨床・創薬への展開—

櫻井 宏明<sup>1</sup>, 徳永 文稔<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 富山大学大学院医学薬学研究部, <sup>2</sup> 群馬大学生体調節研究所

細胞は、外部環境の変化を感知し、それを細胞内シグナルへと変換するとともに、細胞内の様々な場所に正確に伝え、そしてどのように応答するのかを決める。したがって、その分子基盤を解析する「シグナル伝達研究」は、生命科学において最も関心の高い分野の一つである。細胞機能のほぼすべてがシグナル伝達系の制御を受けており、その破綻はがんなど多くの疾患を惹起すると考えられる。タンパク質の精製を基盤とした古典的な生化学的手法により産声を挙げたシグナル伝達研究は、解析技術の発展とともに爆発的に進展し、その概容が理解できるようになってきた。そこで、本特集では「次世代シグナル伝達研究」を展望することを主題としているが、その前に二つの代表的なシグナル伝達系を例に挙げ研究の変遷を振り返ってみよう。

まず、チロシンキナーゼ型受容体 (receptor tyrosine kinase: RTK) 活性化とその下流シグナルの研究である<sup>1)</sup>。それは、1962年の上皮成長因子 (epidermal growth factor: EGF) の精製に遡ることができる。1975年にはEGFと結合する細胞膜上に発現するEGF受容体(EGFR)が同定され、1980年になりEGFRのチロシンリン酸化活性が重要であることが明らかにされた。同じころ *v-src* や *v-erbB* などの発がん遺伝子が発見され、ウイルス発がん機構とともに細胞増殖制御におけるチロシンリン酸化シグナルの重要性が認識された。その後、受容体アダプター分子にリン酸化チロシンを認識する Src homology 2 (SH2) ドメインなどの機能単位が存在することも明らかにされた。さらに、1970年代から行われた低分子量 G タンパク質をコードする *ras* 遺伝子の変異による発がん機構研究に端を発し、1980年代後半にはセリン・トレオニンキナーゼの mitogen-activated protein kinase (MAPK) の同定、そして

1990年代に入りMAPKによる転写因子 activating protein-1 (AP-1) の活性化機構の解明に至り、細胞外情報を受容体が感知し、細胞内リン酸化シグナルに変換し、核内まで伝え、最終的に遺伝子の発現による細胞応答が惹起されるという一連のシグナル伝達経路の解明に至った。

次に注目したいのが、1986年に免疫グロブリンκ鎖遺伝子のエンハンサー領域に結合するタンパク質として発見されたNF-κBの活性化機構である<sup>2)</sup>。腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor-α: TNF-α) とインターロイキン-1は、それぞれの受容体アダプター分子であるTNF受容体関連因子 (TNFR-associated protein: TRAF) 2とTRAF6を介してキナーゼTAK1を活性化し、IκBキナーゼ (IKK) によってIκBをリン酸化・分解し、遊離したNF-κBが核移行して遺伝子発現を誘導する。1990年代後半にNF-κB活性化に関与するリン酸化シグナルが明らかにされたが、その後のNF-κB研究で注目されるのがポリユビキチン化シグナルの多様性である。IκBに付加されるLys-48 (K48) 連結型ポリユビキチン鎖はプロテアソームによる分解系へと導くものに対して、TAK1やNF-κB-essential modulator (NEMO) のK63型ポリユビキチン鎖結合と最近発見されたNEMOの直鎖状ポリユビキチン化は、ともにIKK活性化を引き起こすための複合体形成の足場を形成するための重要な活性化シグナルとなっている。さらに、A20やCYLDなどの脱ユビキチン化酵素の関与もあり、NF-κB活性化はリン酸化シグナルとユビキチン化シグナルの機能的協調による複雑系を形成しており、これは様々な外部環境による多角的な制御を可能にするためと思われる。

このように、これまでのシグナル伝達研究で明らかになったことは、RTKやNF-κBシグナルに限ったことではなく、タンパク質の翻訳後修飾、特にリン酸化とユビキチ

ン化の重要性である。また、翻訳後修飾による機能変化を捉えるドメイン構造の解明が行われてきたが、それには構造生物学が大きな貢献を果たした。様々な分野で「次世代」というキーワードがもてはやされている昨今であるが、ポストゲノム時代の幕開けとともに開発されてきた網羅的解析法、いわゆるオミクス研究が「次世代シグナル伝達研究」への大きなうねりとなっている。言わば、アナログ時代からデジタル時代への突入である。システム生物学や数理生物学の発展に伴い生物学のIT化が今後一層進むと考えられるが、今回紹介した二つのシグナル伝達系はアナログ時代のシグナル伝達研究を牽引してきただけでなく、今後もシグナル伝達研究のデジタル化を先導することになると思われる。引き続き個々の翻訳後修飾の機能解析も必須であるが、シグナル伝達に関わる異分野融合が「次世代シグナル伝達研究」の鍵を握っている。冒頭に記したように、シグナル伝達研究はまさに基礎生化学からスタートしたわけであるが、リン酸化反応などの翻訳後修飾においては意外にも生化学の基本である反応速度論的な解析はほとんど行われておらず、シグナル伝達のIT化においては定量的かつ動的な側面からの解析も必要である。

もう一つ重要なことは、シグナル伝達研究の成果が臨床・創薬に結実したことである。EGFの発見から40年後の2002年、肺癌治療薬としてEGFRチロシンキナーゼ阻害剤が臨床応用された。しかも、世界に先駆けて日本で承認されたのである。その後、RTKを中心としてシグナル遮断薬が次々と開発されている。一方で、がん分子標的薬に対する耐性化が臨床上の問題となってきた。一つのパスウェイが遮断された場合、それとは異なるバイパスシグナルが動き始めるという具合である。これは、特定のシグナル伝達系を選択的に阻害することに対するがん細胞の応

答であり、耐性化機構は人間の手で作り出した生物学的にも全く新しいシグナル伝達系と位置付けることができる。一方、I $\kappa$ BなどのK48型ポリユビキチン化されたタンパク質分解に関わるプロテアソーム阻害剤が多発性骨髄腫の治療薬として実用化されているが、今後NF- $\kappa$ B活性化制御などに関わるK63型および直鎖状ポリユビキチン化反応を担うユビキチンリガーゼを標的とした治療薬の開発にも期待がかかる。さらに、次世代シグナル伝達研究ではこれまでのシグナル伝達研究では見えてこなかった現象、例えば細胞内での物質の濃度変化や3次元空間での挙動などを考慮に入れた新しいパラメーターが登場してくると期待され、それらを利用した新しい創薬・治療戦略の構築も夢ではない。

本特集では、NF- $\kappa$ B活性化機構やRTK活性調節機構におけるリン酸化とユビキチン化を中心に、それぞれの専門領域でシグナル伝達の先駆的な基礎解析および臨床・創薬の観点から解析を進めている研究者に「次世代」をキーワードとして最新の研究成果を紹介していただいた。当然のことながら、すべてのシグナル伝達系のことを取り上げることはできないが、本稿で紹介される内容は他の様々なシグナル伝達系にも応用性があると考えられることから、本誌読者にはそれぞれの分野で「次世代シグナル伝達研究」を考えるきっかけにいただければ幸いである。末筆ながら、本企画に御賛同いただき執筆していただいた先生方に深謝申し上げます。

- 1) Gschwind, A., Fischer, O.M., & Ullrich, A. (2004) *Nat. Rev. Cancer*, 4, 361-370.
- 2) Hayden, M.S. & Ghosh, S. (2012) *Genes Dev.*, 26, 203-234.