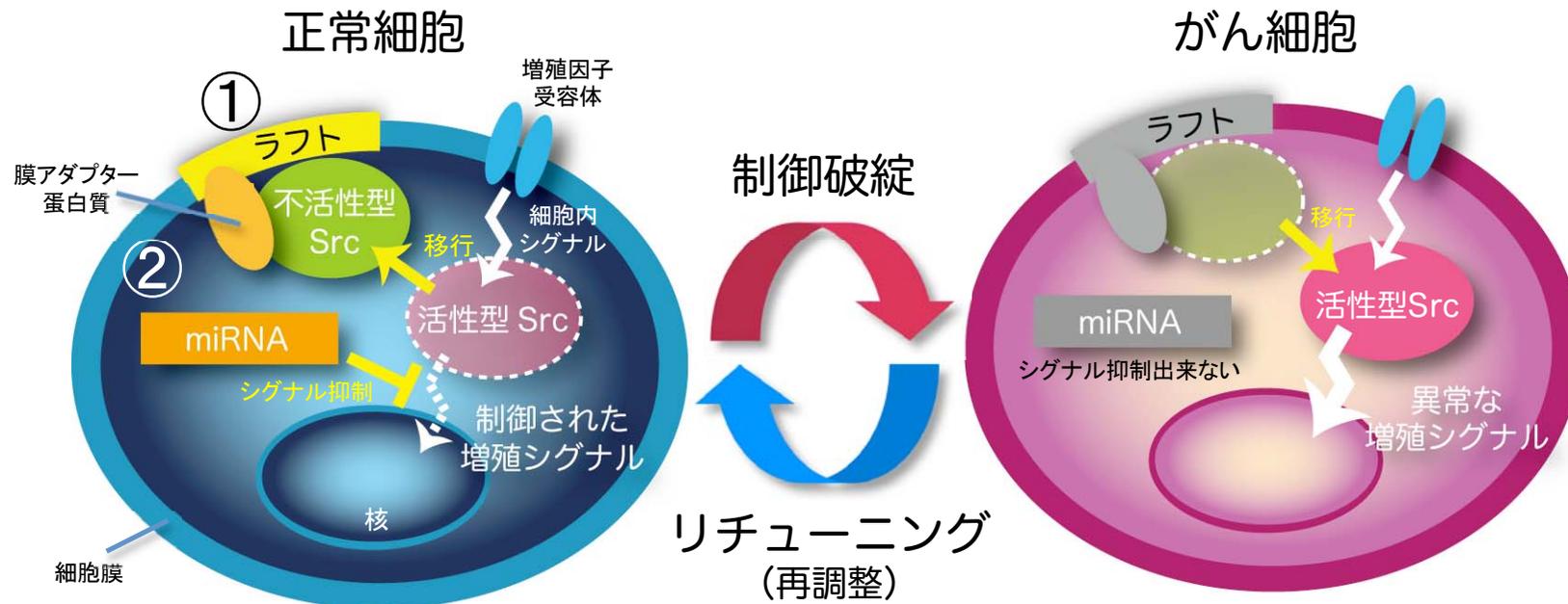


がん細胞正常化-細胞内シグナルのリチューニング-

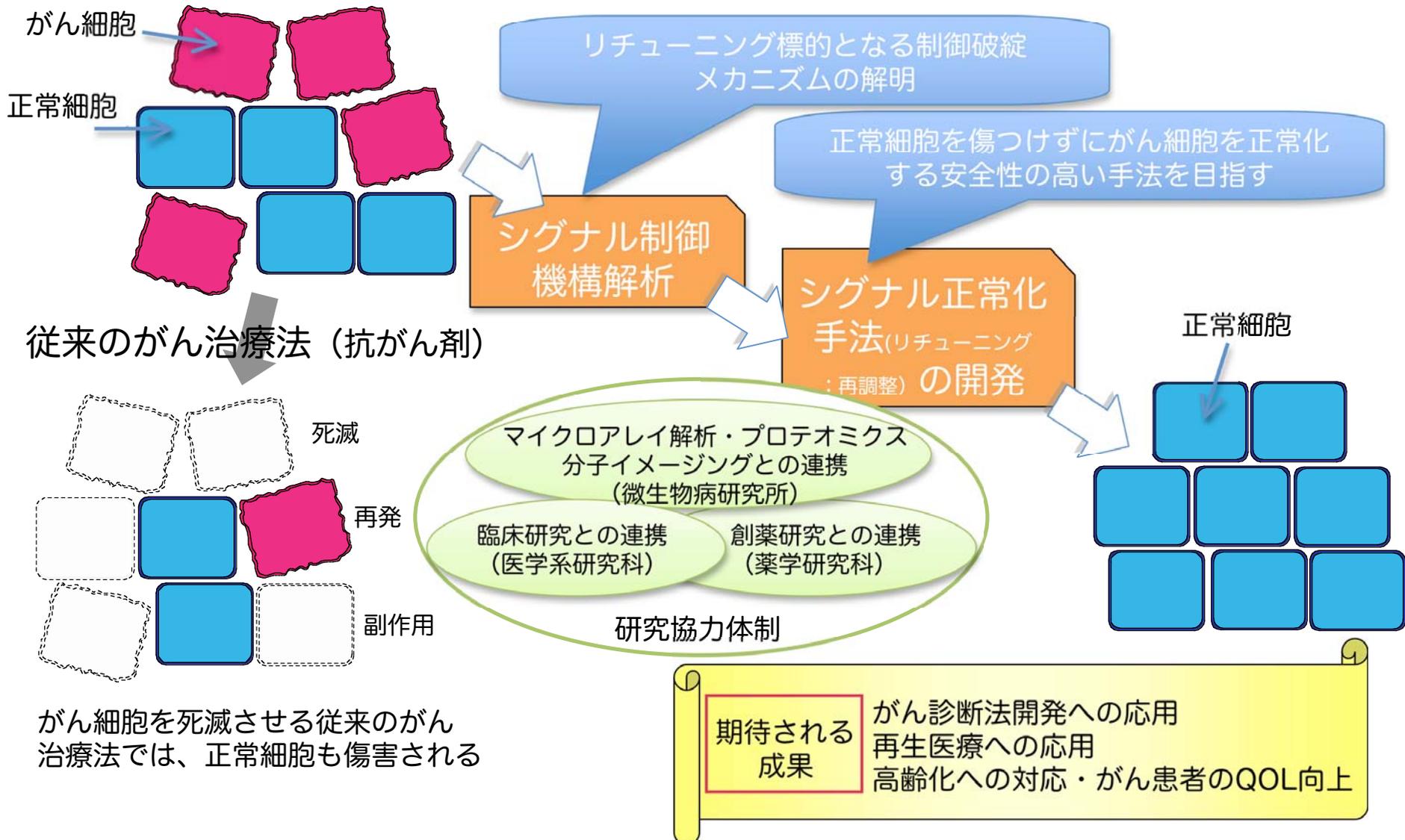
がん細胞では、Src（サーク）等のシグナル伝達分子が異常に活性化し、細胞の異常な増殖や転移につながっている。本研究では、代表者らがシグナル伝達分子の制御に重要であることを見出した①ラフト及び②miRNAに着目し、制御機構の再調整（リチューニング）によってがん細胞を正常化する手法を、従来の生物学にとどまらない医学・薬学との連携による超領域的研究により開発する。



Srcは増殖因子受容体から発信される細胞内シグナルによって活性化（シグナルを伝達できる状態に変化）し、増殖シグナルを細胞内に中継します。増殖シグナルはさらに核へ伝達され、細胞の増殖や分化に関わる遺伝子が発現します。正常細胞では、活性化したSrcは細胞膜のラフト領域に存在している膜アダプター蛋白質に引き寄せられて不活性化（シグナルを伝達できない状態に変化）するため、増殖シグナルが無制限に伝達されることはありません。また、miRNAは増殖などに関わる遺伝子の発現を抑制することで増殖シグナルを制御しています。

がん細胞では、ラフトや膜アダプター蛋白質の機能に異常があるため、Srcを不活性化することができず、活性化Srcが多くなります。またmiRNAの発現にも異常があり、活性型Srcからの増殖シグナルを抑制する仕組みが機能していません。これらの結果、増殖シグナルが制御されず細胞の異常な増殖を引き起こしがん化に至ると考えられます。

がん細胞正常化-細胞内シグナルのリチューニング-



【用語説明】 「がん細胞正常化—細胞内シグナルのリチューニング—」 (小根山 千歳)

1. Src (サーク)・・・細胞の増殖や分化を制御する情報(細胞内シグナル)を伝達する働きを持つ蛋白質(シグナル伝達分子)の一つ。
Srcは、がんにおいて異常に活性化し、がん細胞の無秩序な増殖の一因となっている。名前は肉腫(sarcoma)に由来する。
2. シグナル伝達分子・・・細胞には外からの刺激に対応し自らの分化や増殖を制御する機構が備わっている。細胞が受容した刺激は、細胞内で様々な分子が相互作用することにより内部へと伝達される。その際に働く分子のことを総称してシグナル伝達分子とよぶ。
3. ラフト・・・従来、細胞膜は均一なものと考えられていたが、近年、細胞膜にはコレステロールやスフィンゴ糖脂質に富む小さな領域(マイクロドメイン)が存在すると考えられている。その様子を大海に浮かぶ筏(ラフト)に例えて、「脂質ラフト」あるいは「ラフト」と呼ばれている。
4. miRNA (マイクロアールエヌエー)・・・細胞内にある20塩基程度の小さなRNAのこと。近年、この小さなRNAが相補的な塩基配列をもつ標的遺伝子の分解や翻訳を阻害することによって、標的遺伝子の発現を調節すると考えられている。また、がんを始め様々な疾患において、miRNA自身の発現が異常となっていることが知られている。
5. 増殖因子受容体・・・細胞の増殖や分化を制御する増殖因子を認識し、増殖因子からの細胞外シグナルを細胞内に伝達する受容体のこと。増殖因子が受容体に結合すると、受容体は活性化し、細胞内シグナルがシグナル伝達分子によって伝達される。
6. 膜アダプター蛋白質・・・細胞膜に局在する分子のうち、様々な他の蛋白質などを引き寄せることによって、結合した蛋白質の働きを調節する蛋白質のこと。図中、正常細胞において、活性化したSrcをラフトに引き寄せ、不活性型に変換する働きをしている。
7. アレイ解析・・・DNAやmiRNAなどの核酸を多数固定化しておき、調べたいサンプル(細胞や臨床検体)に含まれる核酸の発現量を網羅的・定量的に解析する技術
8. プロテオミクス・・・従来の個別のタンパク質の解析と異なり、いつどこでどの蛋白質がどれだけ発現しているかを系統的、網羅的に解析する技術・方法論である。
9. 分子イメージング・・・細胞内分子から生体に至るすべてのスケールにおいて、従来の形態・解剖学的な情報のみを描出していた静止画像に基づいた画像化技術の範囲を超えた、生理・機能情報を読み出すより詳細なイメージング技術の総称。
10. 高齢化社会への対応・がん患者のQOL向上・・・がんは日本人の死亡原因の第1位に定着している。さらに、年齢が高くなるほどがん罹患するリスクも増える。そこで、高齢化社会の進行に伴い、患者への負担が少なくQOL(クオリティ・オブ・ライフ; 人間らしい生活を実現すること)の低下をもたらさない安全な治療法が求められている。本研究では、細胞内シグナルの異常をリチューニング(再調整)することによって、正常細胞を障害することなくがん細胞を正常細胞に近い状態へと導くことを目指しており、安全性の高い手法になることが期待できる。