

★ 優秀レポート賞 ★

山田 幸司 君(病理学/大学院博士課程3年 GCOE RA) 提出レポート

**課題**

**1 Philip A. Beachy 博士ご講演**

「Hedgehog 遺伝子の発見とその機能解明および医学的応用」

Beachy 博士が、ショウジョウバエ研究を医学研究にどのように展開していったか？について概説し、Beachy 博士の研究のどのような点が評価できるか？自分の研究にfeedback 出来る点はどこか？



**彼の研究の今後の課題についてあなたの意見を1000 字程度で述べて下さい。**

Hedgehog-Wnt 経路は個体の発生のみならず、癌や多くの疾患に対して重要な役割を果たすことが知られている。Hedgehog 遺伝子は Beachy 博士により発見、同定された遺伝子で、博士はその後の当該遺伝子の機能解析においても先駆的な成果を挙げてきた。博士の研究業績のうち、最も本医学賞を掴むきっかけになった成果は、Sonic Hedgehog (Shh)ノックアウトマウスの確立にあるように思われる。そして博士の広い視点を持った研究姿勢は医学者として大変評価される点である。

ショウジョウバエ研究により派生した Shh ノックアウトマウスの誕生と確立は現在の医学研究に大きな影響をもたらしてきた。当初 Beachy 博士はショウジョウバエの形態形成の研究から形態奇形の原因遺伝子として Hedgehog の発見に至った。この Hedgehog 遺伝子はヒトを含め多くの種において保存されており、マウスでは Shh と呼ばれる。Beachy 博士らはこのノックアウトマウスの作成に成功し、このマウスが全前脳症や小頭症などの発生障害を引き起こすことを明らかにした。またヒトにおいても、Hedgehog 遺伝子の異常が脳室の発育障害に特徴付けられることもわかってきた。さらに、ヒトにおいてこれらと似たような脳疾患を引き起こす物質が存在することを突き止め、後の調査により、それが植物成分由来のシクロパミンであることを同定した。興味深いことにこのシクロパミンは Hedgehog シグナルを阻害するのだ。そのため、博士らはこの成果に基づき、シクロパミンを、Hedgehog の過剰シグナル亢進による疾患を標的とした治療薬としての開発に乗り出した。現在ではシクロパミンの誘導體や疑似体が皮膚の基底細胞がんを含めた多くの疾患の治療に利用されている。このように博士のショウジョウバエから始まった研究は Shh ノックアウトマウスの作成、解析を通してアンタゴニストの発見に結びつき、結果として医学研究に大きな進歩をもたらせた。

Beachy 博士の偉大な研究のうち最も評価される点は、Hedgehog を広い視野から研究をおこなっていることが挙げられる。博士はショウジョウバエによる発見から、マウスにおける Hedgehog の機能的役割を明らかにした。この機能的役割は Hedgehog の発生における役割を明らかにし、遺伝子異常からは癌化への貢献や治療応用に繋がっている。現在では組織の回復や、腫瘍形成における癌幹細胞の自己複製への関与が研究されているように、Hedgehog 遺伝子や smoothend などのシグナル因子を中心に幅広い生命現象における役割を明らかにしようとしている。この一つの遺伝子とそのシグナル経路を様々な生命現象とを結びつけていく研究姿勢は評価させる事項であるとともに、私自身見習わなければならないと考える。また博士の現在の研究過程である Hedgehog と

★ 優秀レポート賞 ★

山田 幸司 君(病理学/大学院博士課程3年 GCOE RA) 提出レポート

cancer stem cellとの関係だが、これも博士の広い視点に由来するHedgehogシグナルの更なる考察に繋がるものであり、大変興味深い。特にどのような異常経路が活性化し、Hedgehogシグナルを活性化、不活性化しているのかは解決すべき特に重要な問題であるように思われる。

## 2 Philip A. Beachy 博士への 質問

講演を通して私が抱いた疑問は以下の2点である。1点目は、Shhのknockoutの解析による成果に続き、Shh活性化マウスではどんなphenotypeが見られるか、である。やはりShh構成的活性化した変異マウスでは、基底細胞がんができやすいのか。また2つ目もモデルマウスについてである。Hedgehogシグナル伝達系は形態形成の他に細胞増殖や癌のイニシエーションや進展に必須の遺伝子であることが知られているが、なぜ当該遺伝子のノックアウトマウスの表現型は脳で顕著になるのか。脳以外の臓器での影響も知りたい。

## 3 田中啓二博士ご講演

### 「蛋白質分解酵素複合体プロテアソームの発見と作動機構の解明」

**田中博士が、どのようにしてプロテアソームの発見に結びついたのか？そしてその発見をどのように医学へ応用していったのか？その道筋を概説し、田中博士の研究のどのような点が評価できるか？自分の研究にfeedback 出来る点はどこか？彼の研究の今後の課題についてあなたの意見を1000 字程度で述べて下さい。**

ユビキチン化は細胞内蛋白質の可逆的な翻訳後修飾の一つで、蛋白質分解や細胞周期調節、DNA 修復やアポトーシス、シグナル伝達と言った様々な細胞応答に重要な役割を持つ機構である。ユビキチン化は規定された一連の機序によって行われ、ユビキチン化された蛋白質はやがて巨大な 26S のプロテアソームによって分解される。田中博士はプロテアソームの発見をはじめ、このユビキチン・プロテアソーム機構の概念を確立した。その中で、博士のプロテアソーム発見への道筋になくしてはならないものは、1993 年 JBC 誌に載った Simpson の論文との出会いが挙げられ、また発見後の医学への貢献には、博士の構造解析への専門性を免疫細胞に応用した点が挙げられる。

プロテアソーム系の発見には Simpson の論文で述べる事実が不可欠であった。つまり、生細胞内の蛋白質分解には代謝エネルギーが必要であるというものだ。この結果は博士が ATP 依存性のユビキチン・プロテアソーム系の存在を予想することを可能にしたからだ。実際に博士は、標的蛋白質が ATP 依存性にユビキチン化の化学的修飾を受け、その後 26S の巨大なプロテアソームにより分解されることを見出した。この ATP 依存性はプロテアソームによる分解機構にも働いている。博士は現在知られるこの 2 段階の反応系を予想していたのだ。

また、構造解析を専門とした博士の研究手法は医学への貢献を可能にした。この貢献は特に免疫分野に見られる。博士は免疫担当細胞や胸腺細胞のプロテアソームを解析したところ、差異のある特徴的なプロテアソーム構造を形成していることを明らかにした。これらはそれぞれ、免疫プロテアソーム、並びに胸腺プロテアソームと呼ばれ、抗原提示や、胸腺内での T 細胞の 2 段階性のセレクションに極めて重要な役割を果たすことがわかった。この生理的役割に加え、これらプロテアソームの異常が Nakajo-Nishimura Syndrome やその他遺伝性疾患といった病気と深い関わりをもつことがわかってきた。このように博士の専門が医学研究に大きな飛躍をもたらせた。

★ 優秀レポート賞 ★

山田 幸司 君(病理学/大学院博士課程3年 GCOE RA) 提出レポート

博士の研究で評価される点は、もちろん、ユビキチン・プロテアソーム系という普遍性の高い機序の解明を行ったことは挙げられるが、それ以上に自分の専門的な領域や手技を正確に確立し、幅広い視点で生命現象を追っている点が挙げられる。これは上記の免疫プロテアソームの発見の経緯にも見られ、大きな発見に繋がった例である。当然この点は自身の研究スタイルにも feedback すべきことであると考え。またそして、博士の今後の研究課題として、ヒト免疫プロテアソームのサブユニットである  $\beta 5$  の機能解析を挙げていたが、ヒト免疫がこのサブユニットを進化の過程で得たことに関して、進化論的な意義はあるかどうかは私自身大変わくわくする事項であった。

#### 4 田中啓二博士への 質問

26S プロテアソームの分解反応について、ユビキチンの結合サイトが円柱状構造の両端に存在することまでは解明されたが、では出口は一体どこに存在するのか。そもそも出口など無く、代謝物はただ自然拡散するのか。立体構造解析結果からどのような予想が考えられるか、博士のアイデアが聞きたかった。この疑問に付随して、この分解系は細胞内のアミノ酸源としてどの程度の需要があるのか。細胞飢餓状態にどのような比例関係が存在するのか。もし、やはりこの系が細胞内のアミノ酸源として極めて重要なのであれば、26S に出口がない理由が納得できる。つまり、もしアミノ酸の代謝回転にこの系に大きく依存しているのであれば、分解されたアミノ酸は当然早急にリボソームに運ばれる必要がある。その場合、26S に出口があってはむしろこの送達に支障を来すが、拡散であれば時間的に速やかなアミノ酸供給が可能となる可能性が高い。

#### 5 「Hedgehog シグナルの発生・疾患・再生における役割」または、「プロテアソームの発見・解明から期待すること」についてご自身の意見を述べてください。

「Hedgehog シグナルの発生・疾患・再生における役割」:Hedgehog シグナル系はあらゆる系にユビキタスに重要な経路であると考えている。ゆえに、種々のイベントにおいてこのシグナルをどのように調節しているのか、具体的なシグナルイニシエーターや抑制経路を明らかに、系統立てていくことこそ、今後期待させる研究課題のように思われる。

「プロテアソームの発見・解析から期待すること」:蛋白質の特異的分解機構が細胞の動態、特に上皮-間葉転換(EMT)変換や発生、癌の進展や悪性度にどのように関与しているのかである。あらゆる細胞外の刺激はユビキチン化シグナルを調節することで細胞内の蛋白質の寿命を調節しており、この調節が濃度依存性を大事とする発生やその他の細胞現象に深く関与しているように思われる。

あとはこの分解系の核内での機能である。近年、特にコウボをモデルとした実験により、プロテアソームの各サブユニット並びに機能的複合体が細胞質のみならず核内にも局在することが報告されている。しかし、この生理学的意義は現在のところ不明である。この分解系が核蛋白質の分解に必須なのであれば、当然、この核移行は転写を調節していることになる。発生過程における転写因子の核輸送が核輸送因子のサブタイプの使い分けのよって調節を受けていることを考慮すると、転写の程度が核内における特異的蛋白質分解系により調節を受けていると仮説を建てることができる。私自身、細胞膜蛋白質の核輸送を研究しているので、こうした現象は似たような生体内での複雑な転写調節機構の解明に繋がると考えているので大変興味深い。