

★ 優秀レポート賞 ★

松元 芳子 君(発生・分化生物学/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。



Beachy博士の所属した研究室では、変異をもつショウジョウバエの解析により、その原因遺伝子を突き止める手法がとられていた。Beachy博士は通常は一对しかない羽が二対ある変異をもつショウジョウバエを対象に研究を行い、原因遺伝子としてHedgehog遺伝子を同定した。Hedgehogは発生時期における体節などのpattern formationおよびpattern maintenanceに重要でショウジョウバエの胎児ではhedgehog遺伝子は身体の前後軸に対して垂直に縞状に発現しており、Mutant Hedgehogの場合には、この縞状の発現形式が保たれない。そして、こうした特徴的な発現形式はWingless発現との相互作用によって形成されている。

Hedgehogについてのさらなる研究により、転写・翻訳された状態のHedgehogタンパクは不活性化状態で、コレステロールの作用によりN-terminal側が切り取られ活性化タンパクとなることが明らかとなった。また、Hedgehogはリガンドとして機能することから、Hedgehogの役割を考える上では、分泌する細胞と作用する細胞との距離が非常に重要な問題であることがわかった。

こうしたショウジョウバエでの研究ののちに、脊椎動物の胎児においてもその役割が研究され、Hedgehogが主に背中側に発現していることが分かった。医学的応用としては、Hedgehogは発達上の奇形と遺伝性高発癌性を併せ持つ神経皮膚症候群のゴーリン症候群の原因であることが突き止められた。

最近では、膀胱のurotheliumの再生にhedgehogが関与していることが明らかとされてきた。Hedgehogは大腸菌の感染時に産生されるInterferonの作用によってurotheliumでの発現が上昇する。すると、Hedgehogによるシグナルをうけて、urotheliumのすぐ下層に位置するstroma細胞でGli1の発現が上昇しWnt2,4やFGF16の発現/産生が亢進する。これらWnt, FGF16シグナルのfeed backによってurotheliumの再生が促進していることが明らかとなった。つまり、urotheliumとstroma細胞で、HedgehogとWntシグナルを介したループを形成していた。

Beachy博士の研究のどのような点が評価できるか?

Beachy博士は、ショウジョウバエの羽が一对多くなるという、ヒトには関係の無いように思える変異について遺伝子レベルで原因を突き止め、結果的にはその遺伝子がヒトの遺

★ 優秀レポート賞 ★

松元 芳子 君(発生・分化生物学/大学院博士課程3年 GCOE RA) 提出レポート

伝性疾患(ゴーリン症候群)の原因遺伝子であることが明らかとなりました。また、urotheliumの再生における重要性も示唆されてきています。このように、ヒトの生理/疾患とは遠いところにスタート地点のある研究がヒトの疾患の研究に結びついている点は、基礎研究の大切さを教えてくれているように思います。

自分の研究にfeedback出来る点はどこか？

Hedgehog遺伝子は発生期の体節形成などパターンニングにおける機能がよく知られていますが、2011年にBeachy先生の研究室からNatureに発表された研究では、感染時のurotheliumの再生という従来とは違った局面でのHedgehog遺伝子の機能解析を行っています。これまでに知られているシグナル系の中には自分の現在の研究とは関係がない、と思っていたものも沢山ありましたが、既知のシグナルや分子であっても、常に自分の研究に関与する可能性はないのか、という視点を持って論文検索等を進めていきたいと思いました。

2 Philip A. Beachy 博士への 質問

Hedgehogの名前の由来はなんですか？ハリネズミに似た構造を持っているのでしょうか？

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

ゲノムからの転写・翻訳によって作られたタンパク質の運命はゲノムには刻印されていない情報である。2004年にノーベル化学賞を受賞したユビキチンシグナル仮説などが提唱される前までは、タンパクの分解は化学結合が外れるのでエネルギー放出型の反応だと考えられていたが、1977年、A L Goldberg博士は、網状赤血球におけるタンパク質分解にはエネルギーが必要である、という論文をPNASに発表した。田中先生はこの論文に惹かれA L Goldberg博士に手紙を送り、最初は受け入れてもらえなかったものの、その4年後に留学できることになった。この留学を待っていた4年の間にubiquitinが発見された。留学中、田中博士はエネルギー依存性のタンパク質分解機構について、「二段階仮説」を提唱した。この説は現在でも受け入れられている。そして留学から戻られてからの1981年、細胞内の不必要なタンパク質を分解する巨大なタンパク複合体としてProteosomeを発見した (Nature)。

1991年には初めて電子顕微鏡でProteosomeの写真の撮影に成功し、これ以降、電子顕微鏡のprofessionalなメンバーとの共同研究が始まり、さらに研究が深まっていった。

★ 優秀レポート賞 ★

松元 芳子 君(発生・分化生物学/大学院博士課程3年 GCOE RA) 提出レポート

これまでの分子生物学ではタンパクの合成過程に焦点が当たっていたが、驚くことに、ユビキチン化やProteosome形成に必要な遺伝子は全遺伝子のおよそ3%にのぼり、タンパク合成に必要な遺伝子数と同レベルであることが明らかとなった。

また構造化学を進めることで、Proteosomeの構造がかなり明らかになってきている。Proteosomeは $\alpha\beta\alpha$ の順番に4つのリングが積み重なった構造をしており、真ん中の穴の入り口部分にはユビキチンをcatchして分解ターゲットのタンパクから外す機能をもつタンパクが2つ存在する。さらに構造化学解析の結果、外界からの異物をMHCが抗原として提示するペプチドの大きさに分解し、CD4+T細胞による液性免疫をサポートするImmunoproteosomeの存在が明らかになった。Immunoproteosomeは通常のProteosomeに比べて特別な β リングを持っており、Immunoproteosomeの異常では遺伝性周期熱病症候群(Nakajo-Nishimura syndrome)が生じる。

胸腺だけに特異的に存在するThymoproteosome(β リングが胸腺だけに発現する $\beta 5t$ に置き換わったもの)の存在も確認された。これは、Tリンパ球の成熟期における胸腺での適切なTリンパ球selectionに際しての抗原提示に関与していることが明らかとなっており、 $\beta 5t$ のノックアウトマウスではTリンパ球の成熟機構が破堤してCD8+細胞が産生されなくなる結果、ノックアウトマウスは死んでしまうことが分かった。

このように、分子構造解析により、Proteosomeの機能解析の幅が大幅に広がり、免疫系への寄与も明らかとなってきた。

田中博士の研究のどのような点が評価できるか？

A L Goldberg博士の論文に惹かれ、手紙を書いて4年後に留学を果たしてProteosomeを発見し、この構造や機能について一生涯の研究テーマとして取りくまれているところが本当にすごいと思いました。構造解析の研究を進めることで、Proteosome複合体の新たな機能を見出すなど、chemistryをbackgroundに持つことを強みとして研究を進めていらっしゃることも本当に素晴らしいです。

自分の研究にfeedback出来る点はどこか？

遺伝子やタンパクの機能を考えるときには、構造の面からの考察をいれることが大切だと思いました。また、田中先生ご自身はchemistryのご出身ですが、電子顕微鏡の写真を撮られたり、ノックアウトマウスでの分子解析をおこなったりと共同研究も含めて研究の方向性・分野が非常に多岐にわたっていることが印象的で、共同研究の大切さや、自分の分野に固執しすぎず広く知識を持つことの重要性を再認識しました。

★ 優秀レポート賞 ★

松元 芳子 君(発生・分化生物学/大学院博士課程 3 年 GCOE RA) 提出レポート

4 田中啓二博士への 質問

分解されるタンパクのProteosomeへの入り口と出口は明らかではないというお話がありました。どのような限界がその研究を阻んでいるのでしょうか。

また、Proteosomeは複合体としてどの程度安定なものなのでしょうか (in vitroに取り出してきた場合、どの程度維持して実験を行えるものなのでしょうか)。

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。

Proteosomeの発見により、タンパクの合成だけでなくタンパクの分解も緻密な制御の上に成り立っていることが分かりました。遺伝子異常で多くの疾患があるように、特定のタンパクのubiquitin化障害やProteosomeの機能不全による疾患も、これまでに明らかになっている以上に沢山存在すると思います。今後、そうした個々の疾患とタンパク分解機構の破壊との関連性が明らかになれば、治療法にも新たな道が開けるのではないかと思います。