

細胞力覚プロジェクト 事後評価報告書

<評価委員>

安藤 譲二 委員長（東京大学 大学院医学系研究科 教授）
永山 國昭 委員（自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター センター長）
石黒 正路 委員（財団法人サントリー生物有機科学研究所 部長研究員）

平成 16 年 11 月 26 日、評価のための会合を名古屋ガーデンパレス・ホテルにおいて開催した。曾我部正博代表研究者が評価委員に対しプロジェクトの事後報告を行った。また、同日開催された「細胞力覚プロジェクト終了シンポジウム」での曾我部代表研究者及び研究員（吉村、成瀬、早川、古家）からの報告内容、事前に配布された報告書をもとに各評価委員が評価内容を作成した。最後に評価委員長が本評価報告書をまとめた。

1. 研究の内容

本プロジェクトは生体を構成する細胞が力学的（機械）刺激に応答（細胞力覚）するメカニズムを解明することを目的としている。そのために、1）機械刺激で活性化する細菌機械受容チャネル¹（MscL, MscS）の構造・機能連関の解析、2）高等生物における新規機械受容チャネルの同定と解析、3）細胞内メカノシグナリング機構の解明、4）機械受容チャネルの特異的阻害薬の開発を行った。1）では、これまで困難であったチャネル開口機能欠損株の単離に成功し、機械刺激（膜張力）を感知する特定サイトを同定した。さらに機械刺激感知は脂質膜グリセロールとの疎水的相互作用によることを明らかにした。2）では、世界で初めて心筋由来の機械受容チャネルの遺伝子（SAKCA と命名）と機械刺激感知部位（STREX）の同定に成功した。また、膜張力を STREX に伝達するアクチン結合性蛋白質（EF1-a）の存在を明らかにした。3）では、伸展刺激に対して細胞が形態を変える反応に、細胞骨格²（アクチン³）が張力を感知して自ら崩壊・形成することで、張力のシグナルをインテグリン⁴に伝達する機構が働いていることを発見した。これにはアクチンやインテグリンにビーズをつけ、それをピエゾ駆動のガラスキャピラリーやレーザピンセットで動かすという独創的な機械受容アッセイ系の開発が大きく貢献した。今後、アクチン自体がメカノセンサーであるという仮説が証明できると生理学的知見に関する日本からの久々の大発見と言えよう。さらに、乳腺細胞からの ATP 放出の直接リアルタイムイメージングという画期的な手法を開発することで機械刺激のオートクライン、バラクライン⁵の情報伝達に果たす内因性 ATP の役割を明らかにした。このことは本プロジェクトが生物物理に留まらず医学・生理学への広がりを持つことを示している。4）では、クモ毒 GsMTX-4 が機械刺激受容チャネルを特異的に阻害することを明らかにした。また、GsMTX-4 の立体構造から予測される重要な部分構造から誘導されるペプチド誘導体にも強力な阻害効果のあることを

見出した。このことは機械刺激受容チャネルの特異的ブロッカーという新しい医薬品を創製できる可能性を示している。

本プロジェクトで行われた顕微鏡を中心とした生物物理計測法は世界最高水準であり、特に各種の分子・細胞マニピュレーション技術とバイオイメージングを組み合わせた独自の解析法が真価を発揮し多くの発見につながった。研究の内容は非常に学際性が高く、細胞生物学的・分子生物学的研究に加えて構造生物学や医薬品化学の分野にも大きなインパクトを与えるものである。研究の目標、得られた結果は国際的な水準からみても非常に高いレベルにあり世界的研究として評価できる。

2. 研究成果の状況

研究成果の外部発表（論文および口頭発表）の件数は本プロジェクトが成功裏に進展してきたことを示しており、多くの論文が国際的水準に達している。一方、研究内容からは装置特許や物質特許の出願が充分可能だったように思われるが、特許出願件数は少ない。研究者の特許に対する意識が必ずしも高くはないことを示唆している。今後、日米共同研究の部分を特許化することで日本側の権利を明確に確保することが望まれる。

3. 研究成果の科学技術への貢献

本プロジェクトによる機械受容チャネルの機械刺激感知部位の同定、高等動物における新規な機械受容チャネルの発見とその活性化機構の解明、細胞骨格・インテグリン複合体による新しいメカノシグナリング機構の発見は細胞の機械刺激受容における新しい概念の創出につながる重要な研究成果といえる。聴覚や触覚といった機械刺激受容機構は生体の感覚機構の解明のみならず、これから導かれる概念は新素材の創製などにおける新しい概念を創出する可能性を示している。また、GsMTX-4の構造にもとづく新しいペプチドアナログの創製は、チャネルブロッカーとして新しい医薬品開発に結びつくことが期待され、また、ペプチドから非ペプチドへの誘導など医薬品化学分野における研究を刺激する重要な成果と考えられる。

4. 相手機関との研究交流状況

研究者間の交流はグループ長レベルでは行われたが実働部隊には見られなかった。これはお互いの研究者の頻繁な移動を必要としないプロジェクトであったことによると思われる。一方、情報や研究材料などの交換は円滑に進行したといえる。米国共同研究者からのGsMTX-4の提供はチャネル活性化研究には重要であり、日本側からのクローニングしたチャネル遺伝子の供与はGsMTX-4の特異的なブロッカー作用研究に必須のものであった。こうした面での研究交流は十分なされたものと考えられる。

1. 機械受容チャネル：細胞内で、機械刺激を感じて開くイオンチャネルであり、機械刺激を電気信号やイオンの流れに変換する部位。
2. 細胞骨格：細胞を一定の形に保っているたんぱく質で、細胞の骨格的な役割を果たすのでこう呼ばれる。細胞骨格の代表的な構造として、アクチン繊維と微小管がある。
3. アクチン：筋肉の収縮性タンパク質。筋肉に限らず一般の細胞にも存在している。
4. インテグリン：細胞と細胞外マトリックス及び細胞間の相互作用にかかわる細胞接着分子のうち、その構造が類似した分子群の総称。
5. オートクライン・パラクライン：細胞間における情報伝達の様態。情報伝達物質を産生する細胞そのものに作用するものをオートクライン、近傍の標的細胞に作用するものをパラクラインと呼ぶ。