

研究課題別 事後評価結果

1. 研究課題名： ナノ・マイクロ超分子複合体によるメカトランスダクション機構の解明

2. 研究総括： 曾我部 正博（名古屋大学大学院 医学系研究科 教授）

3. 研究内容および成果：

細胞が機械的刺激をどのように感受するか(メカノセンシング、MS)、そのメカニズムを超分子のレベルで明らかにし、それに基づいた創薬を目指して研究を進めた。ICORP における研究でなされた画期的な発見のもとに新しい研究の糸口を見出し、それらの課題解決を推進した。当初計画において推進主要課題として提案された 5 項目の研究成果は、以下のようにまとめられる。

(1) 機械受容(MS)センサーとしてのチャンネルの活性化機構の解明

既に明らかにしていたメカノセンサーとしてのチャンネルについて立体構造シミュレーションを行い、それをもとにアミノ酸変異を導入して機能解析を行った。その結果、センシング部位のアミノ酸残基を特定し、張力の伝達によりもたらされるチャンネルの立体構造変化がチャンネルの開閉につながることを明らかにした。さらに、分子動力学の手法を駆使して、膜張力が負荷された際のチャンネルのアミノ酸分子の動きが動的に示され、モデルによる開閉の状態が電顕によって実際にも観察された。

(2) 細胞骨格・接着斑と力覚

細胞の機械刺激応答において細胞骨格がメカノセンサーであるという仮説を立てていたが、その検証を目的としてセミンタクト細胞を使ったアクチン繊維の超微形態的解析を進めた。その結果、アクチン繊維自身がメカノセンサーとしての役割を果たすこと、その際にアクチンと複合体を形成する cofilin や接着斑における zyxin の特定に成功し、これらの超分子の形成、乖離によるメカノセンシングの分子機構を明らかにした。

(3) 細胞間 ATP シグナリングと力覚

機械刺激に感受性の高い乳汁分泌や小腸蠕動運動においては、刺激によって放出される ATP が重要な機能を果たしていることを従来の研究で提唱してきた。この ATP 放出機構を解明する目的で高感度の ATP イメージング法を確立し、機械刺激における ATP 放出と Ca イオン応答のダイナミズムを明らかにした。残念ながら、当初目標とした ATP 放出の超分子的メカニズムの解明までには至らなかった。

(4) 心筋 SA チャンネル(SAKCA)の活性化機構と細胞骨格の役割解析

以前の研究で新しく同定した SAKCA について、SAKCA 結合因子(X)を同定し SAKCA/X/細胞骨格/膜の超分子複合体がメカノセンサーとして働くことを証明する計画であったが、当初目標どおりの証明には至らなかった。また、SAKCA を用いた心房細動治療薬のスクリーニングを実施し活性のある化合物を同定したものの、この方法は最終的な薬理活性を持つ化合物のスク

クリーニングには適さないことが明らかにされた。

(5) MS チャネルブロッカーの開発・探索と応用

メカノセンサーチャネルの特異的ブロッカーとして同定されていた蜘蛛毒由来のペプチドをさらに改良して、心房細動治療薬の設計・開発を目指したが、当初期待した蜘蛛毒の類縁体に疾患抑制効果はないことが明らかになり、この方向での薬剤開発は断念された。しかし、ここで開発されたアッセイ系を用いてスタチン系の化合物が MS チャネルの機能をブロックすることを見出したことは注目される。スタチンは既に医薬品として使用されていることから早期の臨床試験の進展が期待され、その効果の発現機構についてはさらに検討が望まれる。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

期間中の外部発表、特許等の実績を示す。

発表論文:(邦文) 0 件/(英文) 55 件

口頭発表:(国内) 118 件/(海外) 63 件

特許出願:(国内) 1 件/(外国) 1 件

機械刺激に対する細胞応答の分子メカニズムを解明することを目的として、メカノセンサーとしてのチャネルの構造と機能、内皮細胞のメカノセンサーの活性化機構、メカノセンサーによる細胞相互作用、メカノセンサーを標的とした疾患治療薬シーズの発掘について研究を展開した。いずれの課題においても新しい手法の開発をもとにオリジナリティの高い研究がなされ、分野開拓型の成果を上げ、当初目標を達成したと高く評価される。国際的にも注目される基本的な成果を上げたと思われる。特に、未だ広く普及していない重要な研究分野に挑戦し、分子レベルでの研究成果を上げ、先鞭をつけたことは格別に評価される。

一方で、当初計画の SA チャネルの臨床応用展開を目指した SA チャネルブロッカーの探索研究では、活性化化合物は見出されたものの疾患治療に効果がなく断念された。しかし本研究で、既存の薬剤が期待された効果をもたらすことが見出されたことから、今後の迅速な臨床開発が期待される。

発表された論文は、いずれもオリジナリティの高い論文であり、それらのインパクトは高く評価され、分野開拓型の基礎研究としては 2 本の特許申請がなされたことも高く評価したい。

4-2. 成果の科学技術への貢献

この研究分野は未だ広く普及しておらず、今分子レベルでの解明が始まったと言うべき段階であるが、本研究総括は本分野における研究の我が国における先鞭をつけた一人であり、本プログラムで先導的な研究が展開されたことは高く評価されるべきである。本プロジェクトの成果は今後、数十年かけて確立するであろうメカノバイオロジーの礎として、高い評価を受けることになることと期待される。本プロジェクト研究の推進により我が国における工学、生物学、医学、歯学などの各方

面において、細胞に対するメカノセンシングに関わる基礎的研究、それら成果の応用が広く展開されることを期待したい。その意味で、当初目的と異なったものの、新しい概念の心疾患治療薬開発に道を開いたことは注目される。

4-3. その他特記事項(受賞等)

特になし。