



細胞増殖因子受容体下流のプロテオミクスより同定された新規タンパク質の解析

生命環境学部 生命科学科

教授 小西 博昭 (こにしひろあき)

連絡先 県立広島大学 庄原キャンパス 5301 号室
Tel: 0824-74-1776 Fax: 0824-74-1776
E-mail: hkoniishi@pu-hiroshima.ac.jp

専門分野 生化学、分子生物学、細胞生物学

キーワード: 細胞情報伝達、タンパク質リン酸化、プロテオミクス、がん細胞

●研究内容

ポストゲノム時代に突入後、ヒトを含めた様々な生物において自らを形作る遺伝情報が明らかにされ、人類共通の財産として有効利用できる準備が整ってきた。また、それぞれの遺伝子が翻訳された後、実際にタンパク質として発現している種類や量に関しても、現在さまざまな生物種においてタンパク質の網羅的解析(プロテオミクス)が行われ、発現タンパク質に関する膨大な情報が得られつつある。しかし、たとえ新規なタンパク質が発見されたとしても、その役割についての解析まではなかなか進まないのが現状であると言える。それではタンパク質のカタログ化はできても、生命現象の革新にせまるような新たなタンパク質を導き出すことは困難であろう。

比較的研究が進んでいると考えられている細胞増殖因子受容体の研究においても、現在も未知な部分が数多く残されており、特にその下流タンパク質因子の役割に関してはそれぞれの受容体により厳密かつ複雑に制御されているはずであるが、限られた因子のみで説明した概論しか存在しないのが現実である。その課題を解決するためには、それぞれの系に関わるすべての因子を同定するためのプロテオミクスが必要と考えられる。

一般的に細胞増殖因子受容体はチロシンリン酸化酵素活性を有し、細胞外においてリガンドが受容体に結合すると、そのリン酸化酵素活性が上昇し、受容体自身および他の様々な基質タンパク質のチロシン残基をリン酸化する。正常細胞において、そのリン酸化は細胞内シグナル伝達のための重要な信号となるが、多くのがん細胞ではこの系の異常が認められる。近年、受容体特異的抗体やリン酸化酵素

阻害剤を用い、その働きをブロックすることによるがんの分子特異的標的治療法が実用化されている。

我々はこれまでに、がん化との直接の結びつきが明らかにされている上皮細胞増殖因子(EGF)受容体をモデルとしたチロシンリン酸化タンパク質のプロテオミクスにより、既知、未知の物を含め150以上のEGF受容体下流候補因子を見出した。さらに、これまで報告のなかった2つの新規タンパク質に関してEGF受容体を介したシグナル伝達機構における役割を明らかにした。今後は、できるだけ早急に、これら2種類を含めた新規タンパク質群の細胞および生体における役割を明らかにし、得られた知見からEGF受容体を介したシグナル伝達機構の全容を解明できればと考えている。

●期待される成果と応用

EGF受容体を介したシグナル伝達機構に関与するタンパク質群は受容体自身を含め、がんの発生や進行と密接に関係するものが多い。本研究を通じて得られた知見の蓄積により、細胞増殖因子受容体経路の異常による発がんならびにがん悪性化機構のより詳細な解明や、抗がん剤開発への応用が期待される。

●参考文献

1. PNAS, 102, 15093-15098 (2005)
2. JBC, 281: 24612-24622 (2006)
3. JBC, 281: 28919-28931 (2006)
4. 「生化学」Vol. 79, 8月号, p781-785 (2007)
5. BBA-MCR 2007 Dec 23; PMID: 18191643
6. J. Biochem. 2008 Feb 14; PMID: 18281296

●想定される連携先

細胞増殖因子経路の異常による疾病の治療、研究に関与されている臨床医師、基礎研究者および製薬企業



Proteomic analysis of downstream molecules of growth factor receptor tyrosine kinases for applications in cancer drug discovery

Faculty of Life and Environmental Sciences
Department of Life Sciences

Professor **Hiroaki KONISHI, Ph. D.**

Prefectural University of Hiroshima Office: 5301
Tel: +81-824-74-1776 Fax: +81-824-74-1776
E-mail: hkonishi@pu-hiroshima.ac.jp
URL <http://www.pu-hiroshima.ac.jp>

Research : Molecular Biosignal Research
Fields : Biochemistry, Molecular Biology

Keywords : Protein Phosphorylation, Proteomics, Signal Transduction, Cancer Biology

● Research Topics

In general, a growth hormone receptor or a cytokine receptor superfamily member functions as a protein kinase in the first step for transducing a molecular signal inside the cell. Over the past two decades, the epidermal growth factor (EGF) receptor has been most extensively studied, and this receptor appears to be closely linked to not only cell growth, but also linked to various forms of cancer development. Recently, antibodies directed against the receptor tyrosine kinases, acting via antagonistic mechanisms, have become available as anticancer drugs. However, there remain some difficulties in using this treatment due to the serious side-effects in cancer patients, case-by-case. To prevent this situation, and to develop safer and more effective drugs, it is necessary to understand the signaling networks of the growth factor receptors more precisely. Now, to achieve this purpose, we have identified all functional molecules acting downstream of the EGF receptor. The number of our currently determined molecules is over 150. After completing the assembly of a library of the antibodies which covers the overall response of EGF signaling, it will be important to understand the complicated network of its intracellular signaling, and to help diagnose various cancers. By use of the antibody library, we will study the function of each molecule in the EGF signaling pathway in cancer cells. Our study will extend its benefits in areas of biochemical and cell biological studies, and to clinical fields as well. To apply our data and

antibodies for anticancer therapies, we will compare the expression levels of our identified molecules among various cancer cell lines, and focus on the differences in the levels of their expression and secondary modifications. We aim to look for potential statistical relationships between the malignancy of cancer cells and the properties of these molecules. These results may help to generate a good methodology towards the suppression of cancer development, and we expand our repertoire of choosing a proper candidate among our identified molecules as attractive targets for novel anticancer agents beyond the EGF receptor itself. Our plan will also include ways to reduce expression of these targets by RNA interference, or inhibit the function by the treatment with each specific antibody in the cancer cells.

● Expected Results and Application

Through the analysis, we actively pursue the research goal of generating an extensive platform for more effective targeted therapy of cancer while enhancing the quality of life for patients.

● References

- PNAS, 94: 11233-11237 (1997)
- PNAS, 98: 6587-6592 (2001)
- Oncogene, 22: 5537-5544 (2003)
- PNAS, 102: 15093-15098 (2005)
- JBC, 281: 24612-24622 (2006)
- JBC, 281: 28919-28931 (2006)

● Potential Partners

- Medical researchers in the field of oncology
- Pharmaceutical company