

「キナーゼ阻害剤探索系としての細胞内シグナル伝達系のシステム解析」

理化学研究所 ゲノム科学総合研究センター

情報伝達システムバイオロジー研究チーム 畠山真里子

細胞内のシグナル伝達系にはがんや糖尿病など疾病に関わる分子が多く関わっています。よって、シグナル伝達系を理解することは病気の発生メカニズムを理解し、その治療や薬剤開発などの応用につなげる足がかりとなります。近年、多くの研究で、シグナル伝達系では、それぞれの分子機能（酵素、アダプタや足場タンパクとして等）のほかに、分子の細胞内濃度、活性化量、局在などの時間変化、すなわち細胞内におけるそれぞれの分子の時空間ダイナミクス変化が最終的な生物活性に重要な役割を果たすことがわかってきました。そして、限られた実験データから複数の分子の活性を予測しようとする数理モデルに基づいたシミュレーション解析が、シグナル伝達の解析に有効であることがここ数年認められるようになってきました。

特に、シグナル伝達系には MAPK 経路内の正・負のフィードバックや MAPK - PI3K-Akt 経路間のクロストークが存在し、系がより複雑に挙動しています。また、そのことに起因して、ひとつの分子を標的としたキナーゼ阻害剤が複数のシグナル伝達系部位で、阻害または逆に促進効果を示し、系全体としての効果がはっきりしないこともしばしばです。このような複雑なシグナル伝達系において、ある経路の有無や薬剤効果を予測するのに、数理解析はより威力を発揮します。また、定量的な解析を行うことによって、シグナル伝達と遺伝子発現制御の関係を数理モデルで記述し、制御因子を予測することも可能となりつつあります。また、さらに見出した制御分子の分子相互作用や分子挙動を分子動力学シミュレーションを用いて予測し、in silico screening 系として活用することも可能となります。本演題では、私たちが現在取り組んでいる、ErbB リセプターファミリーのシグナル伝達系（特に、乳がん、前立腺がんの細胞システム）を例として、実験と数理モデルによるシグナル伝達系の解析について紹介したいと思います。

また、このようなシグナル伝達系の解析のためには、さまざまな実験技術を持ったウェットの実験者だけでなく、数理、情報、制御工学の専門とした研究者も必要となってきます。私たちは、これら複数分野の知識を集結し、シグナル伝達系のシステム解析を行うため、約 20 機関以上の国内外研究者を集め、2005 年 1 月に RTK (Receptor Tyrosine Kinase) consortium (<http://www.rtkconsort.org/>) を発足しました。この RTK consortium メンバーの研究についても同時に紹介していきたいと思えます。

参考文献

1. RTK シグナル伝達系のシステムバイオロジー - 数理解析の基礎と創薬への応用. 畠山真里子、中荃隆、仲隆. 実験医学 24, 2530-2535, 2006.

2. Compensation effect of MAPK cascade on formation of Phospho-protein gradients. Naka, et al. *BioSystems* 83, 167-177, 2006.
3. Tyr317 phosphorylation increases Shc structural rigidity and reduces coupling of domain motions remote from the phosphorylation site as revealed by molecular dynamics simulations. Suenaga, et al. *J. Biol. Chem.* 279, 4657-4662, 2004.
4. A computational model on the modulation of MAPK and Akt pathways in heregulin induced ErbB signaling. Hatakeyama, et al. *Biochem J.*, 373, 451-463, 2003.