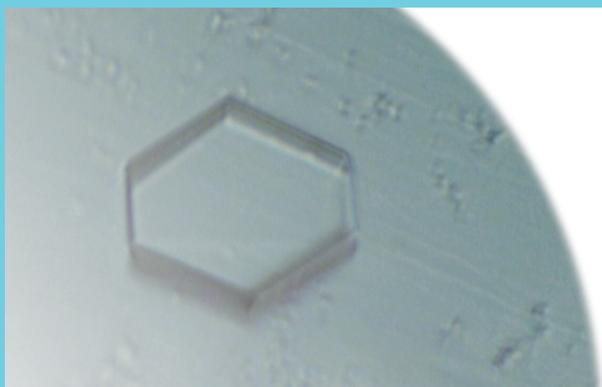


SPring-8 NEWS

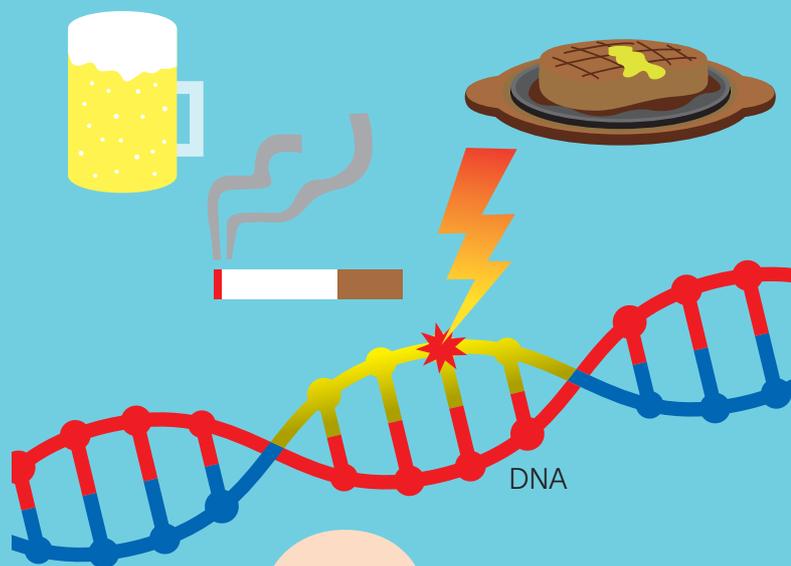
71
2013.11

2 研究成果・トピックス

がん遺伝子産物“Ras”を標的とするがん治療薬の開発



M-Rasタンパク質の結晶



5 行事報告

利神小学校出張授業
第7回放射光科学アジアオセアニアフォーラム
ーケイロンスクール2013ー

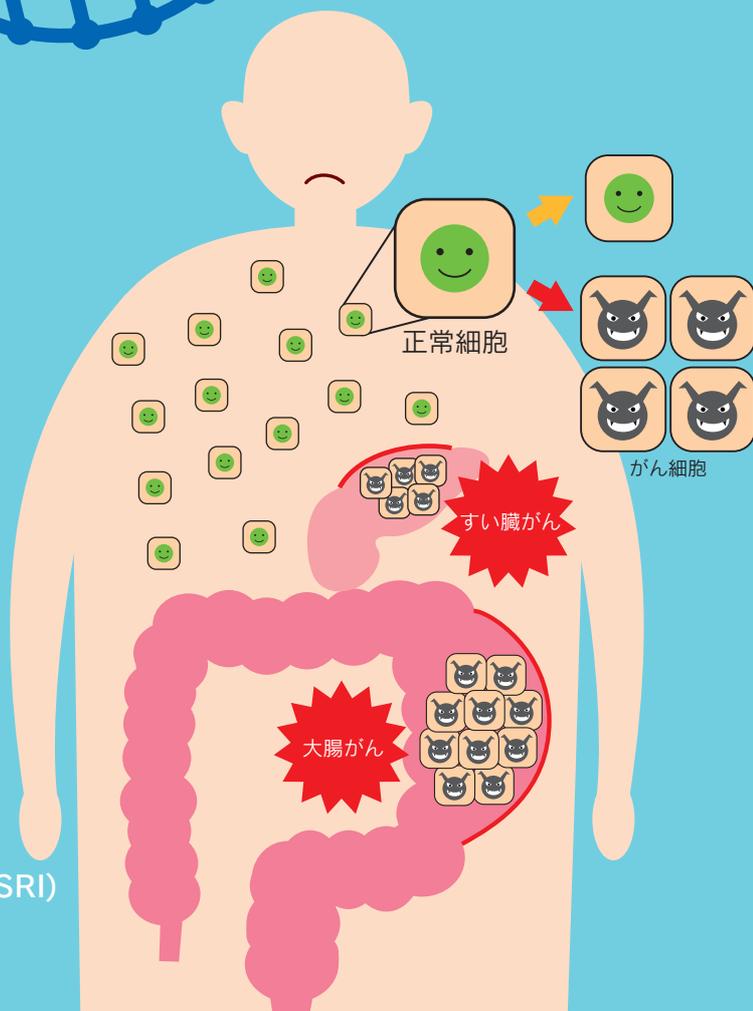
6 SPring-8を支える技術・お知らせ

第4回：巨大なX線分光器 (BL35XU) :
高分解能X線分光技術
研究者インタビューのお知らせ

SPring-8 News アドレス

<http://www.spring8.or.jp/ja/sp8news>

SPring-8 登録施設利用促進機関
公益財団法人 高輝度光科学研究センター(JASRI)
独立行政法人 理化学研究所(RIKEN)



研究 成果・トピックス

がん遺伝子産物“Ras”を標的とする がん治療薬の開発

がん細胞を狙い撃つ “分子標的薬”

日本人の死因の第1位であるがん。男性の3人に1人、女性の4人に1人ががんで亡くなっていると言われています。

そもそもがんは、遺伝子の異常が原因で起こる病気です。人間の体は、約60兆個の細胞からできており、20~50回ほど分裂すると細胞は自ら死ぬように、あらかじめプログラムされています。しかし、何らかの原因で遺伝子に傷がつくと、細胞が延々と分裂を繰り返すようになってしまいます。いわゆる“細胞のがん化”です。そうなると、細胞はどんどん増殖し、周辺の組織や臓器を壊し、さらには他の臓器にも転移して、健康な体を蝕んでいきます。

抗がん剤は、分裂している細胞を攻撃する薬ですが、がん細胞だけでなく、正常な細胞をも攻撃してしまうため、嘔吐や脱毛、白血球の減少といった副作用が出てしまうのが大きな問題です。近年、こうした問題を克服する“分子標的薬”という新しい種類の薬が登場してきました。これは名前のとおり、がん細胞に特有の“分子”を標的にするので、がん細胞だけを狙い撃ちすることができ、抗がん剤で見られる副作用は大幅に軽減されます。

ただし、「がん」と一口に言っても、がんの部位や進行度、体質などによってタイプはさまざま。すでにいくつかの分子標的

薬が臨床で使われていますが、限られたがんにはしか使えないのが現状です。現在、さまざまながんに効く分子標的薬の開発が世界的に進められているところです。

がん細胞の中では 何が起きている？

細胞の中にはさまざまなタンパク質が存在し、そのうちいくつかのタンパク質の働きによって、その細胞の運命(増殖や死、分化など)が決まります。これらのタンパク質は、細胞内の核の中に収納されているDNA、いわゆる遺伝子をもとにつくられます。遺伝子が傷つけば、つくられるタンパク質の機能もおかしくなり、細胞の運命が変わってしまいます。つまり、がん細胞では、特定の遺伝子が傷つき、その遺伝子からつくられるタンパク質が正しく働かなくなることで、際限なく増殖してしまうのです。

神戸大学大学院医学研究科教授・片岡徹さんの研究室では、がんに関連するRasというタンパ

ク質に注目し、その分子メカニズムを明らかにしてきました(図1)。「Rasは正常な細胞にも存在し、細胞増殖などのオン・オフを切り替えるスイッチのような役割をしています。しかし、がん細胞ではRasの遺伝子の一部が傷つき、スイッチがオンのままになっていることが多くなり、細胞が増殖し続けてしまうのです。このようなRasの異常は、大腸がんやすい臓がんなど多くのがんで見つかっています」と片岡さんは言います。

Rasを阻害すれば、多くのがんにおいて細胞増殖を食い止められることから、Ras阻害剤は分子標的薬として期待されています。世界中でRas阻害剤の開発が試みられているものの、い

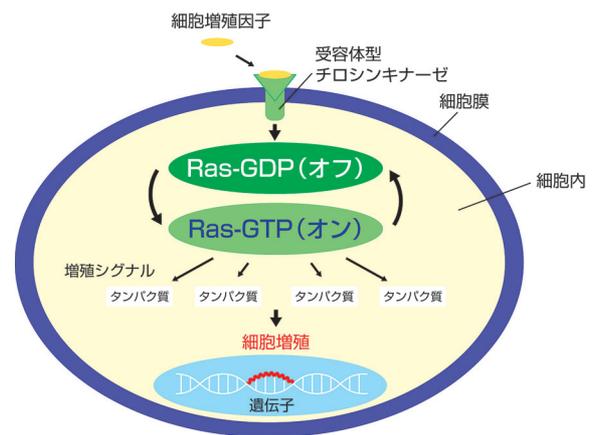


図1. Rasを介する分子メカニズム。細胞増殖因子が、細胞膜上にある受容体型チロシンキナーゼに結合すると、それを合図にRasはGTPと結合して活性型(オン)になり、別のタンパク質と結合して次々と情報がリレーされ、細胞の運命が決定される。このような情報伝達のシステムを「シグナル伝達」という。

この記事は、神戸大学大学院医学研究科の片岡徹教授と島扶美准教授、高輝度光科学研究センターの熊坂崇博士にインタビューをして構成しました。

まだ成功には至っていません。しかしそんな中、片岡研究室の島扶美さんは、思いがけないところにRas阻害剤の開発につながる重要な発見をしました。

Rasの知られざる構造を発見！

Rasのスイッチのしくみを詳しく見ると、RasはGDP*¹という物質と結合しているとき(Ras-GDP)は不活性型(オフ)ですが、GTP*¹という物質と結合する(Ras-GTP)と活性型(オン)になって、別のタンパク質へのシグナル伝達を開始します(図1参照)。2000年頃、島さんはRasが情報を伝える相手となるタンパク質のX線結晶解析をするというテーマに取り組んでいました。しかし当時、タンパク質の結晶化などしたことなかった島さんは、なかなかうまくいかず、研究は全くの手詰まり状態だったそうです。

「なんとか壁を破らないと思っ、RasのX線結晶解析することにしました。Rasは比較的、結晶化しやすいタンパク質なので、とにかく自分のやり方が正しいか確かめたかったです。すでに立体構造がわかっているものを調べても面白くないので、Rasのうち、あまりわかっていないM-Ras*²を調べることにしました」と島さん。

X線結晶解析の本を読みながら、見よう見まねで、なんとかM-Rasを結晶化したものの、SPring-8の担当者に構造解析をお願いすると、「これじゃ駄目ですよ。結晶をもっと分厚く大きくしないと」と言われ、研究室の学生さんとともに再度、試行錯誤。それから約2年かかって、やっときれいな結晶ができたそうです。

「SPring-8でその結晶の構造解析をしてもらったら、ポケットのような穴が開いていました(図2)。これまで知られているRasの構造と違ったので『面白い!』とすごく感動したのを覚えています。SPring-8の方には、『壊れている

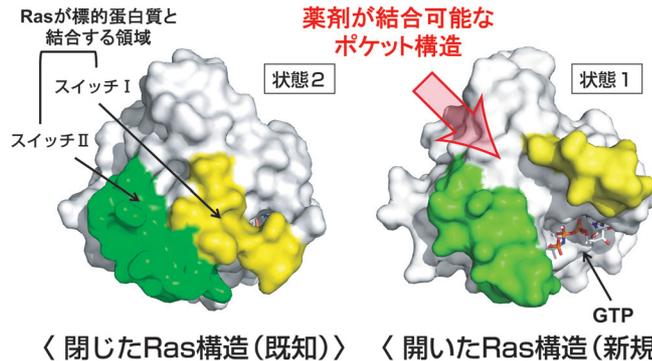


図2. 既知のRas構造(左: H-Ras)では、シグナル伝達の相手となる標的タンパク質と結合する「スイッチ領域」と呼ばれる部分は閉じているが、島さんが発見した新規のRas構造(右: M-Ras)は、スイッチ領域が開いてポケットを形成していた。

んじゃないですか?』と言われましたが、このポケット構造には絶対に何か意味があると思いました。直感ですね。

そこで、島さんは研究室の学生さんと、Rasの構造解析に関する論文を片っ端からプリントアウトして、ポケット構造に関する論文がないか調べました。読んでも読んでも見つからず、諦めかけていたとき、学生さんの机に積み上げられた論文の山の一番上に「RasのスイッチI領域の動的性質」というタイトルの論文があり、たまたま島さんの目に入りました。その論文には、Ras-GTPは一定の形をしているのではなく、ゆらゆらと動いて「状態1」と「状態2」という2つの状態を行ったり来たりしていると書かれてありました(図3)。しかも、状態1のときは不活性型であり、状態2になると活性型になってシグナル伝達を開始するというのです。つまり、これまでRas-GTPのときはオンであると考えられて

きましたが、実は、Ras-GTPの中にさらに、オンとオフの2つの状態があり、スイッチは2段階になっていたということです。そして、島さんが見つけたポケット構造は、これまで見つかっていなかった状態1の構造だったのです。

「多くのRasは、状態1より状態2のほうが構造的に安定しており、状態2でいることが多いため、これまで状態1の構造は発見されなかったのでしょうか。M-Rasはたまたま状態1になりやすい性質をもっていたので、私は状態1を結晶化していたのです。M-Rasを選んだこと、論文の山の一番上にその動的性質に関する論文があったこと、そうした偶然が重なり、この発見に至りました」と島さんは振り返ります。

創薬に向けて

状態1のポケット部分に、何

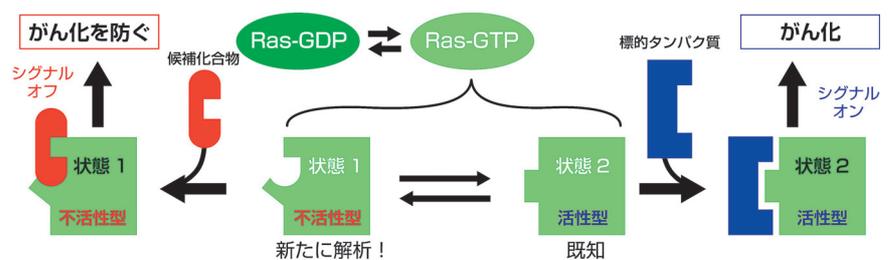


図3. Ras-GTPには、状態1と状態2があり、状態2のときに標的タンパク質と結合してシグナルを伝える。つまり、状態2がRasの真の活性型である。このことは「RasのスイッチI領域の動的性質」(Spoerner et al., 2001,PNAS)の論文にすでに書かれていたが、状態1の構造はわかっていなかった。

か物質を結合させて、ポケットを開いた状態にすれば、Rasは不活性型のままになり、シグナル伝達を阻害することができます（図3参照）。つまり、ポケットに結合する物質こそ、分子標的薬の候補になるわけです。島さんたちは、高輝度光科学研究センター利用研究促進部門の熊坂崇さんらと協力し、詳細な立体構造のデータをもとに、インシリコ創薬^{*3}の方法で、ポケットに結合する候補化合物を探しました。

まず、M-Rasを人のがんで見られるRas（H-Ras、K-Ras、N-Ras：*2参照）の構造に近づけ、それと強く結合するものを、約

4万種の化合物の中からコンピュータシミュレーションで約100種類の化合物に絞り込みました。「SPring-8で得られる立体構造のデータはとても信頼性が高いので、精度の高いシミュレーション計算ができます。インシリコ創薬の研究において、SPring-8の技術は非常に有効です」と島さん。さらに、絞り込んだ約100種の化合物を使って、試験管レベルの実験やマウスを使った実験を行い、細胞増殖の抑制効果が高いと認められる化合物を3つ選定しました。これらをKobeファミリーと名付け、ここ数年以内に前臨床試験^{*4}に入れるように研究を進めている

そうです。

熊坂さんは、構造から創薬にアプローチしています。「状態1と状態2の間で、どのように構造が変わっていくかを詳細に調べています。ポケットに無理やり薬を入れこむのではなく、どういう形のとときに状態1として落ち着くのかを見極めた上で、その構造をもとに候補化合物を探した方が、もっと賢くコストをかけずに薬がつかれるのではないかと考えています」。新薬の開発は、成功率が数万分の1とも言われ、とても厳しいもの。いくつもの持ち駒を用意して、実用化へのゴールを目指しています。

用語解説

*1 GDPとGTP

それぞれグアノシン二リン酸、グアノシン三リン酸と呼ばれる物質。Rasは自らに結合するGDPとGTPの交換反応を通じて、細胞内シグナル伝達のスイッチ機能を果たしている。

*2 M-Ras

Rasにはさまざまな種類があり、H-Ras、K-Ras、N-Rasは、哺乳動物のがんに関わるタンパク質としてよく知られ、立体構造もほぼ同じである。しかし、M-RasはこれらのRasとアミノ酸配列（タンパク質の一次構造）が微妙に異なり、また、立体構造も機能もそれまであまり調べられてこなかった。

*3 インシリコ創薬

IT技術を導入した創薬手法。実際に実験をするのではなく、コンピュータ上で発生させた立体構造のデータをもとに、低分子化合物と生体内分子との結合の強さを計算で推定して好ましい化合物を選定したり、薬物として最適なものに改良するためのシミュレーションをしたりする。

*4 前臨床試験

新薬開発において、人を対象とする臨床試験の前に行う試験。動物を使って有効性や安全性を調べる。

column コラム 医者からがんの研究者に

もともとは消化器内科の医師として、がん患者の治療をしていた島さん。当時は、まだ分子標的薬はなく、抗がん剤の副作用に苦しむ患者さんをたくさん見てきたといいます。「がんの研究がしたいと思って、片岡研究室の門を叩きました。でも、最初に取り組んだのは酵母のRasを使った研究だったので、両親には『お前のがんのパン屋にでもなるんか』と心配されました（笑）。今こうして分子標的薬の開発に携わっていることには運命的なものを感じます。両親も今では信用してくれています」。



左から熊坂博士、片岡教授、島准教授

取材・文：サイテック・コミュニケーションズ 秦 千里

次号研究成果・トピックス予告

加速器の技術開発ーより明るく、より安定に質の良い放射光を目指すー（仮題）

行事報告

利神小学校出張授業

9月6日(金)、佐用町立利神小学校へ出張授業に行ってきました。

当日はたくさんの児童、保護者の皆様にご参加いただき、光通信実験の実演、紫外線チェックプレスレット・キラキラコップの工作を行いました。

光通信実験の実演では、懐中電灯やソーラーパネル、プラスチックのコップなど身近なものを使って、光によって声を伝達する実験を皆さんに見ていただきました。

工作では、紫外線が当たると発色する特殊なビーズを用いてプレスレットを作ったり、回折シートを使った簡易万華鏡を作ったりしました。細かい作業に少し苦戦しているようでしたが、出来上がったプレスレットやキラキラコップを使って、楽しく遊んでいた姿が印象的です。

また、アンケートの結果、「楽しかった」「不思議だった」「理科に興味が湧いた」など多くの好評をいただきました。

第7回 放射光科学アジアオセアニアフォーラム -ケイロンスクール2013-

アジア・オセアニア地域の大学院生や若手の研究員・技術者が放射光科学の基礎を学ぶことを目的としたケイロンスクール(Cheiron School)が放射光科学アジアオセアニアフォーラム(AOFSRR)、理化学研究所、JASRI、KEKの主催で9月24日から10日間の日程で開催されました。例年同様に、オーストラリア、タイ、中国、韓国、台湾、インド、シンガポール、ニュージーランド、ベトナム、マレーシア及び日本の11カ国から67名が参加しました。

今年は、アジアオセアニアウィークと称して、AOFSRR2013ワークショップとジョイントして開催したため、生徒達は、両方に参加することができました。米国Advanced Light SourceのDavid Attwood教授をはじめ、6カ国19名の講師陣とSPRING-8スタッフの協力の下、例年通り、講義、施設見学、ビームライン実験実習、専門家との少数討論クラス「Meet the Experts」からなる、放射光科学の基礎から応用まで学ぶカリキュラムを提供しました。また、近隣の茶道関係



ビームライン実習BL01B1: Paul Fons (AIST, Japan)

者の方々のご協力により、お茶会を開催し、日本文化に親しみながら参加者、講師、スタッフ間の交流を深める機会も提供しました。

参加者・講師の多くが、ケイロンスクールが、施設利用を前提とする放射光科学にとって必要不可欠な「実践的学習の場」として、そして、若手研究者にとって有益な「国際交流と人的ネットワーク構築の機会」として有益であったことを挙げ、彼らを通じて、アジア・オセアニア地域にしっかりと根を張りつつあることがうかがえます。これまでの7年間で、428名の卒業生を送り出しました。そのうちの何名かが、第一線の研究者となり、講師に迎えられる日も、そう遠くないことでしょう。スクール開催にあたり御協力頂きました多くの方々に感謝いたします。

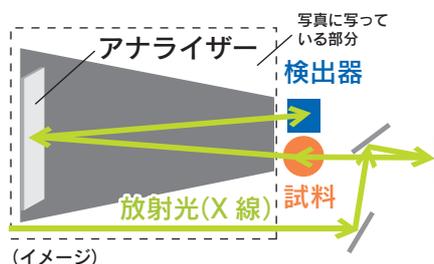
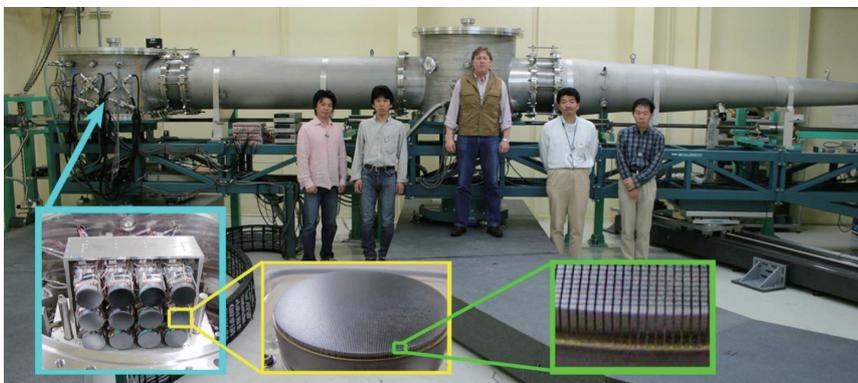


集合写真 (SACLA実験棟ロビーにて撮影)

S P r i n g - 8 を 支える技術

第4回：巨大なX線分光器 (BL35XU)：高分解能X線分光技術

今回は、SPring-8での放射光利用のひとつである高分解能X線分光技術について紹介します。物質中の原子の動きを観測してその性質を詳しく知るためには、物質を構成する原子の動き（振動など）とX線とのエネルギーのやり取りに対応する変化量、すなわち、1000万分の1程度のエネルギーの微小な変化を検知する必要があります。BL35XUには、そのような観測を行うための非常に大きな分光器が設置されています。写真はその分光器を収納する長さ10mの可動式の真空容器です。光を鏡でまっすぐ反射させるようにX線を反射させると、1000万分の1程度のエネルギーの微小な変化が検知できます。このためには、写真の左端に写っている容器内に配置されたアナライザーと呼ばれるシリコン結晶（粹抜きした写真）をできるだけ試料や検出器から離す必要があります。その結果、この分光器は巨大な装置となっています。また、アナライザーは反射したX線を数mm角の検出器に集光するために半径10mの球面になるように、湾曲した球面上に約10000個の結晶を接着した形になっています。この工夫は、結晶の湾曲によるわずかな歪みで装置性能が落ちることを避けるためです。さらに、このアナライザーの温度はその変動が1000分の1℃程度になるように温度制御されています。



(イメージ)

図：BL35XUの分光器とスタッフ
(利用研究促進部門：右から内山裕士、筒井智嗣、Alfred Baron、石川大介、兵庫県立大：福井宏之)。

光のひろばからの <http://commune.spring8.or.jp/>

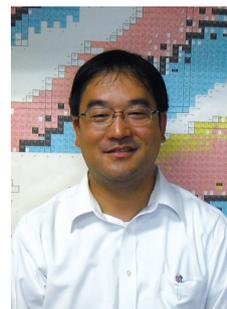
お知らせ

研究者インタビューのお知らせ！

広島大学の高橋嘉夫先生は、地球という大きな存在を原子レベルで解明しようとする地球化学・環境化学がご専門で、地球の進化や環境・資源問題など幅広い研究を展開されています。

高橋先生の研究で注目すべき点は、自然現象を原子レベルで解明するだけに止まらず、その知見を基に社会の役に立つアイデアを生み出そうとされることにあります。今回、レアアースの効率的な回収方法を見つけ出されるなど具体的な成果事例を交えつつ、原子レベルの知見からどのようにして新しいアイデアを生み出されるのか高橋先生にお話を伺ってきました。

ぜひ、SPring-8 Channelからご視聴ください。



高橋 嘉夫先生

SPring-8 Newsは SPring-8ホームページでもご覧いただけます。
読者アンケートも実施していますので、感想をお聞かせください。

施設見学の申込み

スプリング8見学 検索

問合せ TEL(0791)58-1056