

ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

大項目	1. 生体機能関連化学
中項目	1-11. 細胞工学
小項目	1-11-2. 化学シグナルカスケード解析

概要（200字以内）	
<p>シグナル伝達機構が明らかにされ、現在は細胞内のシグナル伝達分子の全貌の解明が急がれている。オーファン受容体や新規糖鎖等の新薬につながる可能性のある分子が同定されつつある。分子機能の同定を加速化する技術の開発が進められ、その情報に基づいてシグナル伝達を俯瞰的に理解するシステムバイオロジーが展開されている。生細胞のシグナル伝達を理解するためには、細胞状態の把握が次の課題になると考えられる。</p>	
現状と最前線	
<p>シグナル伝達カスケードは分子機能の細胞内作用を説明する重要な概念である。これまでに分子生物学的手法や物理化学的手法等によってシグナル伝達を担う分子やシグナル伝達の機構が明らかにされてきた。その結果、蛋白質リン酸化、GPCRや低分子G蛋白質等の分子スイッチ機構、セカンドメッセンジャーによる蛋白質の活性制御、ユビキチンによる蛋白質品質管理機構、カスパーゼ活性化カスケードによるアポトーシスの制御などが明らかにされ、細胞内作用が分子機能で説明できるようになった。</p> <p>ヒトゲノム配列の解析が終了し、現在は細胞内のシグナル伝達分子の全貌の解明が急がれている。G蛋白質共役型受容体(GPCR)はゲノムインフォマティクスによって約1,000種類推定されており、そのうち約150種類から200種類は現時点において内因性のリガンドが不明な受容体(オーファン受容体)とされている。近年の研究では、睡眠や食欲の制御に関わる脳内情報伝達物質オレキシンや、糖尿病の治療に期待もてるメラニン凝集ホルモンとその受容体 GPR40等の肥満に関連する重要な分子等が特定されている。生体防御機構に関わる糖鎖も未知な部分が多く、分子種や機能の同定が進められている。シグナル伝達分子は創薬標的になっているものが多く、新規分子の同定には新薬開発の期待がかかっている。</p> <p>シグナル伝達分子の探索や機能の同定を加速化する技術の開発が一方で進められている。蛋白質結晶構造解析の高速化、cDNA 発現やRNA 干渉等による蛋白質機能解析の高速化技術が開</p>	

発されており、成果としての装置やツールが新規分子の同定に貢献している。また、細胞内分子の動態を時間的・空間的に明らかにするための分子レポーターや分子間相互作用レポーターの開発、一細胞レベルの微量解析法の開発が進められている。シグナル伝達は巧妙にクロストークして、より複雑なネットワークを形成しているため、シグナル伝達と細胞内作用の関係を理解するためには生命システムを俯瞰的に理解しようとするシステムバイオロジーの発展が重要と考えられるようになっている。

生きた細胞のシグナル伝達を理解するためには、細胞状態を把握することが重要になると考えられる。同じ受容体からシグナル伝達であっても受け手の分子種が異なると細胞内作用は全く異なったものになるため、各々の細胞がどのような状態であるのか明らかにならなければ、たとえシグナル伝達分子の機能が明らかであったとしても、実際のシグナル伝達を理解することはできない。細胞状態の把握には、物質的、統計的、物理化学的、生物学的に様々な指標が考えられるが、現時点では細胞状態の詳細な計測手法が定まるに至っていない。

参考文献

「シグナルトランスダクション」監訳 上代淑人 ISBN4-89592-369-X

将来予測と方向性

・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

1) シグナル伝達分子機能の全貌解明、2) シグナル伝達に関わる分子間相互作用の解明、3) シグナル伝達ネットワークデータベースの整備

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

4) 生細胞の状態把握に必要な指標の特定、5) 生細胞の状態の計測技術の開発、6) 各々の生細胞のシグナル伝達ネットワークの理解と医療への展開

キーワード

システムバイオロジー、ゲノムインフォマティクス、GPCR、シグナリングパスウェイ、創薬

(執筆者： 三宅 正人)