FG WAVE

FG beads® Magazine

2016
9
September

ユーザー研究内容紹介

加部泰明 先生　慶應義塾大学

悪性腫瘍の増殖と薬剤耐性に関わるタンパク質の
ユニークな構造を世界で初めて解明

展示会情報

「Equanimity 09-1-1」©Keisuke Kojima

ユーザー研究内容紹介 加部 泰明 講師

慶應義塾大学医学部
医化学教室

悪性腫瘍の増殖と薬剤耐性に関わるタンパク質のユニークな構造を世界で初めて解明

【概要】

慶應義塾大学医学部医化学教室の加部泰明講師と末松誠教授（当時、現AMED理事長）らの研究グループは、難治性がんを含む多くの悪性腫瘍で高発現している膜結合性ヘムタンパク質(注1)であるPGRMC1の構造を解明することで、がん細胞が増殖を活性化する仕組みと、抗がん剤に対する耐性を獲得するメカニズムを世界で初めて明らかにしました。

PGRMC1はがん細胞の増殖に関与すると考えられていましたが、その機能の詳細は不明でした。本研究グループは、X線結晶構造解析(注2)を行いPGRMC1の詳細な分子構造を解析することで、このタンパク質が持つ特異な構造と、がん細胞を悪化させる仕組みを解明しました。

現在、種々のがん増殖機能を標的とした抗がん剤の開発は急速に進んでいますが、PGRMC1に結合してその機能を阻害する化合物が見つかれば、抗がん剤の開発が大きく前進すると期待できます。

※本研究は、京都大学、大阪大学、北海道大学、（公財）サントリー生命科学財団との共同研究により、JST戦略的創造研究推進事業として推進された後、AMED革新的先端研究開発支援事業に引き継がれて行われました。

【研究の背景】

近年、PGRMC1 (progesterone receptor membrane associated component 1)と呼ばれるタンパク質が、乳がん、卵巣がん、肝がん、肺がん、膵臓がんなどの多くの難治性がんに高発現していることが報告されましたが、その生理機能は長らく不明でした。PGRMC1はがん細胞を認識して細胞機能に変化を生じさせる物質であることが分かっており、がん増殖に関わるPGRMC1の機能解明が期待されていました。

研究グループは、JST戦略的創造研究推進事業の一環として、一酸化炭素(CO)などの生体内ガスに応答する未知のヘムタンパク質について、独自のアフィニティ精製システム(注3)を用いた網羅的な探索を行っていました。具体的には、アフィニティビーズ（FG beads®）へヘム前駆体であるPP-IX（Protoporphyrin IX）およびヘムを固定化し、マウス肝細胞中のヘム結合タンパク質を解析しました(図1)。このスクリーニングによって同定された新規のCO応答性ヘムタンパク質がPGRMC1であったため、このがん細胞の機能制御について解析を進める発端となりました。

【研究内容詳細】

本研究では、京都大学医学部小林拓也准教授と共同でX線結晶構造解析を行い、PGRMC1の詳細な分子構造を世界に先駆けて明らかにしました。PGRMC1は、図2のようにタンパク質中のチロシン残基を介した珍しい様式でヘムと配位することが分かりました(注4)。この配位したヘムはタンパク質表面上に突出した構造を取っており、PGRMC1は分子中のアミノ酸残基をほとんど介さずに突出したヘム同士が重なり合った特異なヘム重合体構造を形成しています(図3)。生化学的な解析から、PGRMC1はヘムのない状態ではアポ体(注5)としてモノマー構造で存在しますが、ヘムと結合することにより2量体化することが明らかになりました。このようなタンパク質中のヘムを介した重合化は真核生物では初めて見いだされた新規の構造的制御の様式となります。生体内ガス分子であるCOは、がん細胞が抗がん剤、放射線治療、低酸素などにさらされると体内の酵素ヘムオキシゲナーゼが誘導されて増加します。このCOがPGRMC1上のヘムに結合するとヘム同士の重合が解離してPGRMC1の機能が消失することを見いだしました。

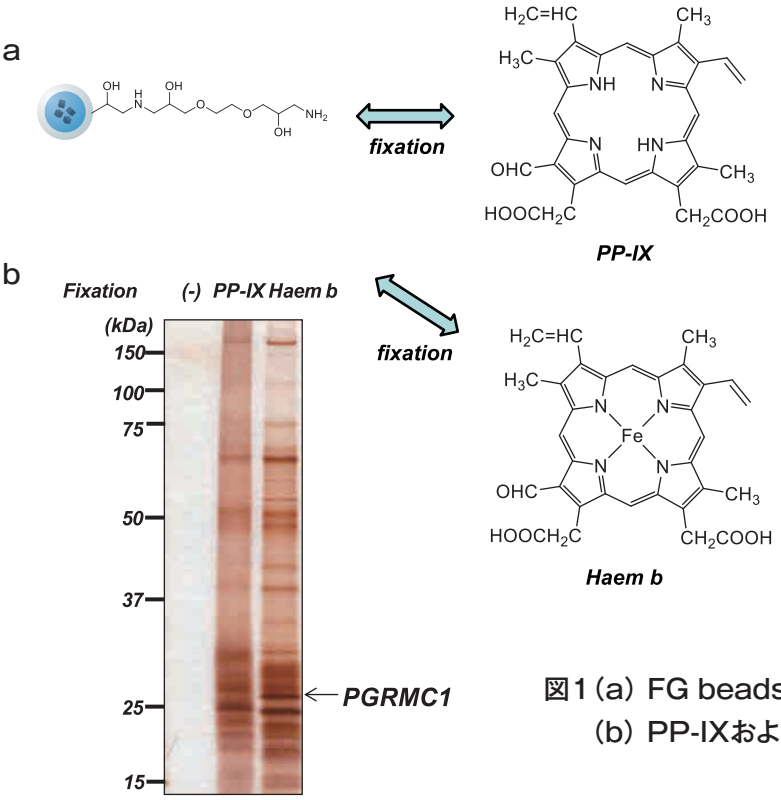

図1（a）FG beads®へのPP-IXおよびHaem bの固定化
（b）PP-IXおよびHaem bの結合タンパク質解析

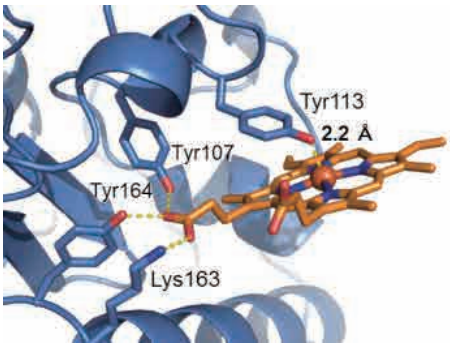

図2 PGRMC1のチロシン残基を介したヘムの配位様式

さらに、このようなPGRMC1の構造的制御とがん細胞における機能の関わりについて解析を進めた結果、PGRMC1はヘムにより重合化して、がん増殖に関わる上皮成長因子の受容体（EGFR）と会合して、これによるがん増殖シグナルを増強することを新たに見いだしました。また、重合化したPGRMC1は薬物代謝酵素であるシトクロムP450とも会合して抗がん剤の分解活性を増強して、がん細胞の薬剤耐性を促進することが分かりました。このように本研究の解析により、PGRMC1はがん細胞内のヘム濃度に応答して重合化することによって活性化し、がん細胞の増殖促進や抗がん剤耐性獲得に関与するという、ダイナミックな構造変換によって機能していることを明らかにしました（図4）。

【研究の意義・今後の展開】

本研究の成果は、難治性がんに高発現している、いままで解明されていなかったタンパク質、PGRMC1の分子構造を明示し、その構造変化によって、がん細胞の増殖促進や抗がん剤耐性獲得に関与することを明らかにしました。先述のように、PGRMC1はがん細胞を認識して細胞機能に変化を生じさせる物質であることが分かっており、PGRMC1に結合してその機能を阻害する化合物が見つかれば新たな抗がん剤の開発につながる可能性があります。本研究で明らかとなった活性化型のPGRMC1の構造情報は、これを標的とした新たな創薬開発のための非常に重要な情報となると考えられます。

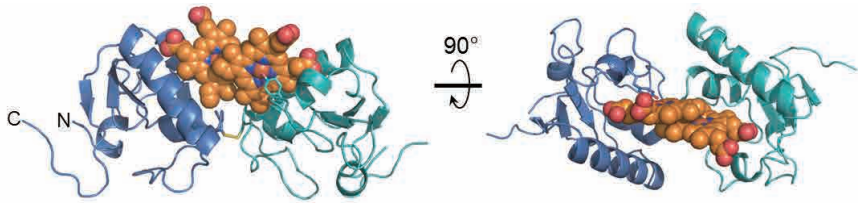

図3　ヘム結合によるPGRMC1の2量体構造の様式

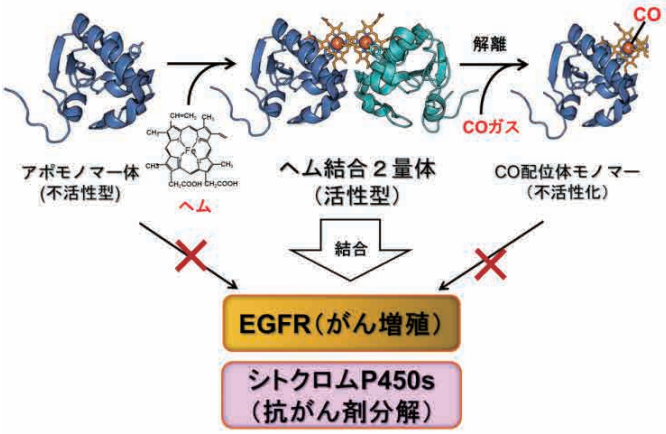

図4　PGRMC1の構造変換とがん細胞に関わる機能制御

【用語解説】

（注1）ヘム:ヘムは、鉄原子とポルフィリンから成る錯体であり、ヘモグロビンのようなヘム結合性タンパク質の補欠分子族として生理活性に重要な働きをします。

（注2）X線結晶構造解析: 結晶に対してX線照射をして得られる回折像を解析することによってその分子構造を映し出す方法です。

（注3）アフィニティ精製システム:分子間の特異的な親和性を利用して目的とするタンパク質を結合、精製する手法です。

（注4）ヘモグロビンやシトクロムなどの一般的なヘムタンパク質は、タンパク質中のヒスチジンやシステイン残基を介してヘムと結合しており、チロシン残基配位は珍しい様式となります。

（注5）アポ体:タンパク質中にヘムなどの補欠分子族が結合していない状態をアポ体と呼びます。

References　1）Y. Kabe *et al.*, Nat. Commun., **7**:11030 (2016).

□経歴
加部 泰明（かべ やすあき）
1995年　東北大学薬学部薬学科 卒業
1997年　東北大学薬学専攻前期課程 修了
2000年　東京工業大学生命理工学部生体分子専攻後期課程 修了
2000年　NEDO 半田プロジェクト研究員
2003年　東京工業大学生命理工学部 COE プロジェクト生命分野 助手
2007年　東京工業大学 GCOE 生命時空間ネットワーク進化型教育研究拠点 助教
2008年　慶應義塾大学医学部 GCOE 特別研究講師
2008年　慶應義塾大学医学部 専任講師、現在に至る

展示会情報 ～学会附設展示会出展～

11月 第39回 日本分子生物学会年会

●2016年11月30日（水）～12月2日（金） ●会場:パシフィコ横浜

学会附設の展示会へ出展致します。FG beads®やスクリーニング装置、磁石スタンドなど関連製品の展示を行います。是非ご来場ください!

●展示の様子

FG beads®や磁石スタンド、スクリーニング装置、超音波分散装置など展示予定です!

—随時募集中!—

★FG beads®を用いた研究で論文投稿される方…

是非FG beads®とお書き頂き、受理されました際にはご連絡ください!
弊社ホームページの論文リストへ追加させて頂きます。
ご連絡はこちらまで→FGbeads@tamagawa-seiki.co.jp

えふじ～なちゃん

編集後記

今回は慶應義塾大学医学部の加部先生の研究を紹介させて頂きました。FG beads®を用いたアフィニティ精製により、ヘム結合タンパク質としてPGRMC1が同定され、このタンパク質のがん細胞に関わる機能制御について解析を進める発端となっています。
このようにFG beads®が皆様の研究に少しでもお役立ちできれば幸いです。
当社ではより良い情報をお届けするため、皆様のご意見･ご感想をお待ちしています。
ご意見･ご感想はこちらまで ▶ FGbeads@tamagawa-seiki.co.jp

Tamagawa 多摩川精機株式会社

【技術的なお問い合わせ】
多摩川精機株式会社 バイオトロニックス研究所
〒395-8515 長野県飯田市大休1879番地
FGbeads@tamagawa-seiki.co.jp
TEL（0265）21-0501（平日9:00~17:00）
FAX（0265）21-1896

【ご注文･販売に関するお問い合わせ】
多摩川精機販売株式会社
バイオ営業部 TEL（0265）21-0501 FAX（0265）21-1896
北関東営業所 TEL（048）833-0733 FAX（048）833-0766
福 岡 営 業 所 TEL（092）437-5566 FAX（092）437-5533

http://www.tamagawa-seiki.co.jp
http://www.magneticnanoparticle.jp

販売店

●2016年9月1日発行 ●編集・発行／多摩川精機販売株式会社 バイオ営業部