

◇高井 義美（神戸大学医学部 教授）

褒賞対象の研究題目「G蛋白質を介する新しい細胞内シグナル伝達機構」

業績の大要

多細胞生物では個体としての機能を正常に維持するために、種々の細胞間でのコミュニケーション、すなわちシグナルの伝達が正確に行われている。また、シグナルを受容した細胞は、これを正確に細胞内に伝達し、処理して応答している。現在では、多くの疾病がこれらの細胞間と細胞内のシグナル伝達機構の異常に基づいていることが明らかになっている。高井義美博士はこれまで一貫してこの細胞内のシグナル伝達機構に関する研究を行っており、神戸大学医学部第2生化学講座在籍中は西塚泰美教授の研究グループの一員としてプロテインキナーゼC（Cキナーゼ）の発見と発展に大きな貢献をした。その後、同博士は低分子量GTP結合蛋白質（G蛋白質）に関する研究を行ってきた。低分子量G蛋白質の研究は、現在の医学生物学上極めて重要であり、国際的にも極めて競争の激しい領域であるが、同博士は以下に述べるような多大な成果をすでに挙げており、高い評価を得ている。

同博士が第一生化学講座を開始した1984年頃は、受容体によるアデニル酸シクラーゼの活性化には $\alpha\beta\gamma$ 型のG蛋白質が関与していることが明らかになっていたが、受容体によるホスホリパーゼCの活性化機構は不明であった。このホスホリパーゼCは、Cキナーゼを活性化するジグリセリドを細胞膜のイノシトールリン脂質から産生させる極めて重要な酵素である。当時、ホスホリパーゼCの活性化には $\alpha\beta\gamma$ 型のG蛋白質が関与している可能性と、G蛋白質であることが判明していたras癌遺伝子産物（ras p21）が関与している可能性が考えられていた。特にras p21に関しては、すでにその点突然変異が種々のヒト癌の発癌の原因になっていることが明らかになっていたが、その作用機構は全く不明であったため、世界の多くの研究者がras p21の作用機構にチャレンジしていた。そこで、同博士はホスホリパーゼCとras p21との関係をまず明確にするために、ras p21の研究を開始している。その結果ras p21に類似し、分子量が2万余りでサブユニット構造を有していないG蛋白質を哺乳類の組織から多数分離することに成功している。同博士はこれらを低分子量G蛋白質と命名したが、現在では、低分子量G蛋白質は50種類以上見出されており、スーパーファミリーを形成していることが明らかにされている。

このスーパーファミリーの中では、ras p21がチロシンキナーゼの下流に位置し、細胞の増殖や分化を制御していることが他のグループによって明らかにされている。同博士は自らが見出したsmg 21がAキナーゼやGキナーゼによって直接リン酸化されて活性化され、これらのプロテインキナーゼの種々の機能を遂行する可能性を明らかにしている。

また同博士は、rho p21がアクトミオシン系を介して細胞の形態維持や、細胞運動、細胞質分裂、平滑筋の収縮を、rac 21が白血球におけるNADPHオキシダーゼによるスーパーオキシドの産生を、それぞれ制御していることを明らかにしている。さらに、同博士が見出したsmg p25Aが神経伝達物質のシナプスからの放出を制御していることを明らかにしている。

一方、同博士は低分子量G蛋白質の活性制御蛋白質として smg GDS、rho GDS、smg p25 GDI、rho GDI等を数多く発見すると共に、smg p25Aとras p21の標的蛋白質をも発見し、それぞれRabphilin3A、REKSと命名している。同博士は、現在低分子量G蛋白質に関する研究を強力に推進しているが、低分子量G蛋白質が既知の細胞内シグナル伝達系と協同して多彩な細胞機能を制御していることは確実となっている。

このように、高井博士は細胞内のシグナル伝達の分子機構に関して極めて独創的な成果を挙げており、現在進行中の研究に関しても、今後その発展が世界的に期待されている。