

がんを見分ける細胞内アミド化反応

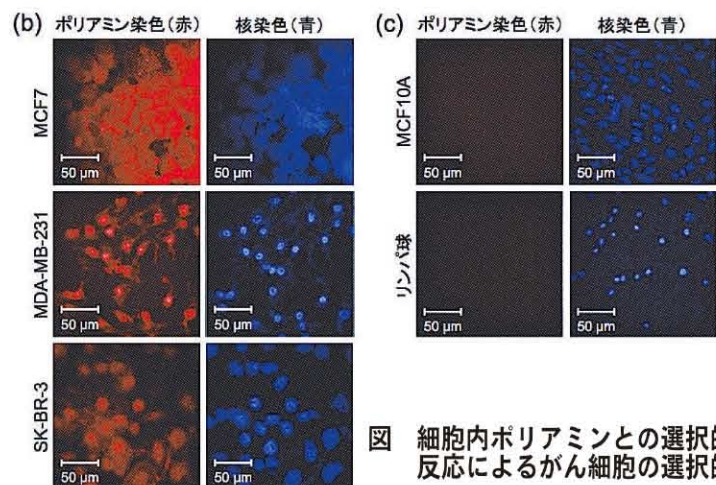
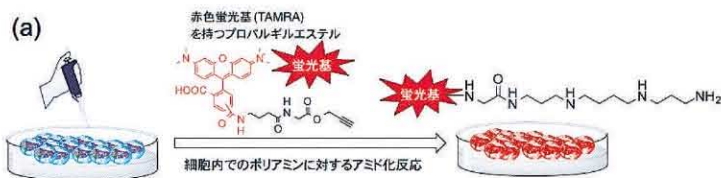


図 細胞内ポリアミンとの選択的なアミド化反応によるがん細胞の選択的な蛍光標識

3種類の乳がん細胞 (MCF7、MDA-MB-231、SK-BR-3)、正常乳腺細胞 (MCF10A)、およびリンパ球に対してTAMRA蛍光基 (赤色) で標識したプロパルギルエステルを作用させ、蛍光顕微鏡で観察するとがん細胞を選択的に赤の蛍光色素で識別することができる。

(a) 培養細胞に蛍光標識したプロパルギルエステルを作用させると、ポリアミンとだけ選択的にアミド化反応を起こし、蛍光標識することができる。

(b) 3種類の乳がん細胞 (MCF7、MDA-MB-231、SK-BR-3) の蛍光色素染色。3種類の乳がん細胞にはポリアミンが多く存在するため、蛍光色素で染色された。

(c) 正常乳腺細胞 (MCF10A)、およびリンパ球の蛍光色素染色。正常乳腺細胞 (MCF10A)、およびリンパ球にはポリアミンが少ししか存在しないため、アミド化反応は起こらず細胞を赤色で染色されなかった。

細胞内には、分子内に複数個の1級アミンを持つ「ポリアミン」という分子が存在する。がん細胞のように増殖が盛んな細胞では、細胞内でポリアミンが過剰に生産され、タンパク質合成や細胞分裂に深く関わっていることが知られている。もし細胞内のポリアミンを選択的に反応させることができれば、がん細胞を選択的に標識したり、がん細胞の増殖を抑えたりすることができると考えられてきた。

今回、理研を中心とする共同研究チームは、プロパルギルオキシ基を持つエステルの「プロパルギルエステル」を細胞内に存在するさまざまなアミノ基と作用させた。その結果、プロパルギルエステルはタンパク質やその構成アミノ酸、神経伝達に関わる生体内アミン、その他の生理活性アミンとは反応せず、ポリアミンと選択的に反応することで、アミド結合が効率的に形成されることを発見した。さらに、蛍光基を持つプロパルギルエステルを用いて、3種類の乳がん細胞内のポリアミンをアミド化反応で蛍光標識することで、乳がん細胞だけを選択的に蛍光標識することに成功した。

本研究のプロパルギルエステルによるアミド化反応は、細胞内のポリアミンに対して、蛍光標識基だけでなく、さまざまな機能性分子や創薬分子を選択的に導入することが可能である。ポリアミンをターゲットとした生体内有機合成反応は今後、がんの診断や副作用の少ない治療法としての利用が期待できる。

■プロフィール

たなか・かつのり 2002年関西学院大学大学院博士課程修了、博士 (理学)。コロンビア大学博士研究員、大阪大学助教、理研准主任研究員を経て、17年から現職。ロシアアカザン大学教授、理研・糖鎖ターゲティング研究チーム副チームリーダー、理研・マックスプランク連携研究センター研究責任者、埼玉大学連携教授、さきがけ研究員を兼任。

■コメント=体の中で自在に有機合成化学を実施し疾患で直接、薬を作って治療に貢献したい。



●理化学研究所 望月理論生物学研究室

研究員 黒澤 元

である。このリズムは、体内の合成・分解などの化学反応によって作り出されている。化学反応の速度は一般に、温度が上昇すると速くなる。そのため、体内時計の周期は温度が高くなるほど短くなりそうだが、実際にはほぼ一定である。この性質は「温度補償性」と呼ばれ、半世紀以上にわたって謎とされてきた。

今回、理研を中心とする共同研究チームは、体内時計遺伝子やタンパク質の1日のリズムを記述する「数理モデル」を用いて、体内時計の周期が一定に保たれる条件を探した。その結果、温度上昇とともにリズムの「振れ幅」を大きくする必要があることを発見し、その性質を「温度-振幅カップリング」と名付けた。実際にラットの培養細胞を用いて、35℃と38℃でCry1遺伝子やPer2遺伝子などの主要な体内時計遺伝子の活性リズムを計測したところ、38℃のときの方がより大きな振れ幅のリズムを刻んでいることが分かった。

今後、さまざまな生物種でこの温度補償性の仕組みを研究することで、体内時計の設計原理の進化が明らかになると期待できる。

■プロフィール

くろさわ・げん 2005年九州大学博士 (理学)。科学技術振興機構ERATO合原複雑数理モデルプロジェクト研究員、日本学術振興会特別研究員を経て、09年4月から現職。理研・数理創造プログラム研究員を兼任。

■コメント=数理モデルを用い生命の謎を解くことを通じて、病で苦しむ人たちに希望を与えたい。



体内時計が温度に影響されない仕組み

地球上の生物には、ほぼ1日の周期で繰り返される体内時計が存在している。体内時計は、睡眠覚醒や成長ホルモン分泌などのタイミングや、血圧・体温調節などの生理活動を厳密に制御している。

体内時計を動かしているのは、多数の体内時計遺伝子による遺伝子活性のリズム

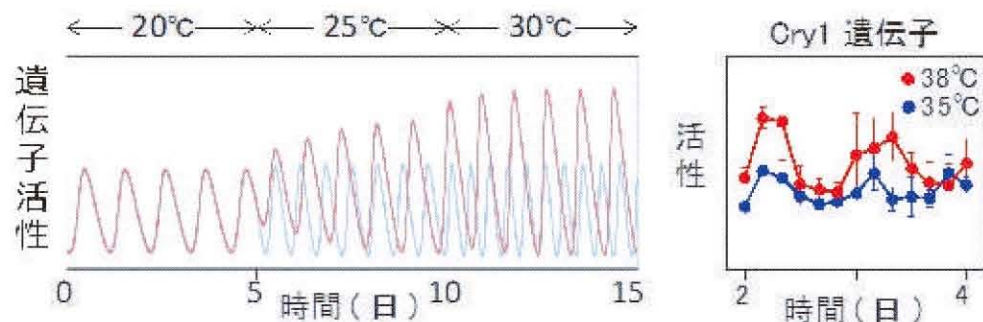


図 体内時計が温度に影響されない仕組みと体内時計遺伝子の温度依存性

④体内時計の遺伝子ネットワークモデルを用いた温度補償性シミュレーション。温度が上がると反応が速くなると仮定すると、計算した周期は短くなる傾向があった (水色)。一方で、温度が上がっても周期が一定となる場合は、リズムの振れ幅が大きくなっていた (桃色)。温度に影響されない体内時計を実現するためには、温度とともに振れ幅は大きくなる必要があると予測された。

⑤ラットの培養細胞で、35℃ (青) と38℃ (赤) と環境の温度を変えても、主要な体内時計遺伝子 (Cry1 遺伝子) の活性リズム周期はほとんど変化しない。それに対して、活性の振れ幅 (振幅) は温度とともに大きくなった。

「企業向け」理研イブニングセミナー開催

理研は、研究成果と研究活動を産業界に伝えることを目的に、企業関係者を対象としたイブニングセミナーを開催している。企業関係者に理研の研究者が直接、研究成果とその実用化に向けたポイントなどを分かりやすく紹介することで、企業に理研の技術の活用を考える契機を生み出し、連携を促す試みである。本セミナーは先着40人の事前登録制で、毎月第2・4水曜日の17:30から理研東京連絡事務所で開催される。次回開催は7月26日 (水)。

◇日時 毎月第2・4水曜日 17:30~18:30

◇場所 理研 東京連絡事務所

(東京都中央区日本橋1-4-1 日本橋一丁目三井ビルディング15階)

◇対象 企業の方 *先着40人 1企業2人まで

◇申込方法 会社名、氏名、メールアドレス、電話番号を記載の上、件名を

『理研イブニングセミナー参加申込』として evening-seminar@riken.jp まで登録。事前登録制 (※切:開催1週間前)。

■今後の予定

▷7月26日「ミュオンによる核医学RIの製造」

講師: 松崎禎市郎 ミューオンデータチーム チームリーダー

▷9月13日「モーションセンサーでハカル体の動き」

講師: 野田茂穂・総括ユニット ユニットリーダー

▷9月27日「生体を高度に見分ける糖鎖DDSと生体内での直接的な診断・治療」

講師: 田中克典・田中生体機能合成化学研究室主任研究員

▷10月11日「単層カーボンナノチューブの伝導特性研究: 熱測定装置への応用」

講師: 大島勇吾・加藤分子物性研究室専任研究員

◇問合せ 理化学研究所 産業連携本部 連携推進部 技術移転企画課

☎048・462・5475 E-mail: evening-seminar@riken.jp