

業績紹介：セファランチンの胆管細胞癌に対する抗腫瘍効果

岡田誠治

(熊本大学エイズ研・A03 公募研究代表者)

論文題目：“Cepharanthine exerts antitumor activity on cholangiocarcinoma by inhibiting NF- κ B”

著者：Wunchana Seubwai, Kulthida Vaeteewoottacharn, Masateru Hiyoshi, Shinya Suzu, Anucha Puapairoj, Chairisi Wongkham, Seiji Okada*, and Sopit Wongkham*

雑誌巻号：Cancer Sci. 101, 1590-1595, 2010

胆管細胞癌 (Cholangiocarcinoma ; CCA)は、予後不要で治療困難な悪性腫瘍の一つである。特に手術不能例においては、有効な化学療法薬がないため5年生存率はきわめて悪く、新規治療薬の開発が望まれている。タイ東北部では、淡水魚の生食に起因とする肝吸虫症患者が600万人以上(人口の約20%)いると推定され、大きな社会問題となっている。肝吸虫の持続感染は胆管癌を誘発するため、この地区は世界有数の胆管癌好発地域(発症率:人口10万人あたり年間118.8人)として知られている。一方、本邦における胆管癌の罹患率は他国よりも高く、高齢者の増加と共に患者数が漸増していることから、胆管癌研究と新たな治療法の開発は本邦においても重要な課題である。

セファランチンは、タマサキツヅラフジの根から抽出されたアルカロイドであり、マムシ咬傷・白血球減少症・脱毛治療などに使われている。近年、セファランチンに抗腫瘍作用・細胞膜安定化作用など様々な作用があることが判明し、注目を集めている。

本研究では、セファランチンの胆管細胞癌に対する抗腫瘍作用に注目して検討を行った。セファランチンは、7種類の胆管細胞癌株に対して明らかな増殖抑制効果を示し、caspase 3,9の活性化を介してアポトーシスを誘導する事が明らかにされた。慢性炎症や感染症を起因とする悪性腫瘍においてはNF- κ Bの活性化を伴う事が多いが、胆管細胞癌においてもNF- κ Bが活性化しており、セファランチンはNF- κ B経路を抑止することが示された。

高度免疫不全マウス(NOJ マウス [1])に胆管細胞癌株(KKU-M213, KKU-M214)を移植して胆癌マウスを

作成し、セファランチンを投与したところ、明らかな腫瘍増殖抑制が認められた(図1)。マウスに対する明らかな副作用は認められなかった。更に、患者検体の培養系にセファランチンを加えたところ、TUNEL法にて強いアポトーシスが認められた(図2)。

以上の結果から、セファランチンは切除不能な胆管細胞癌に対する新たな治療薬として期待できる。

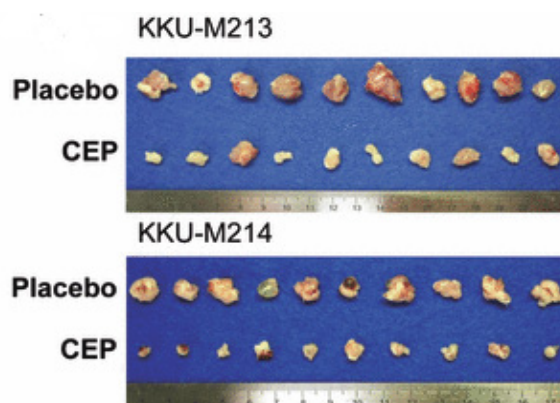


図1. セファランチンはマウスに移植した胆管細胞癌株 (M213,M214)に対して抗腫瘍効果を示す。

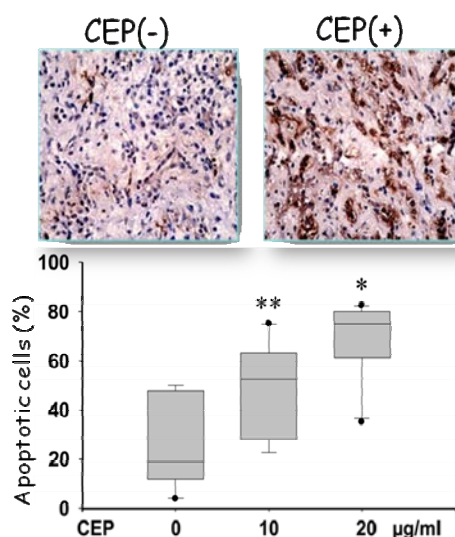


図2. セファランチンは胆管細胞癌に対してアポトーシスを誘導する。

参考文献

[1] Okada S. et al. *Int J Hematol* 88:476-482 (2008).

国際シンポジウム報告

24th International Conference of Magnetic resonance in Biological Systems

August 22-27, 2010 at Cairns

Convention Centre, Australia

菅瀬謙治

((財) サントリー生物有機科学研究所・A01
公募研究代表者)

表記シンポジウムが2010年8月22から6日間、観光地として有名なオーストラリアのケアンズにあるケアンズコンベンションセンターで開催されました。南半球であるため季節は真冬でしたが熱帯地域であるため、寒くはなく、むしろ非常に過ごしやすい気候でした。



シンポジウム会場のCairns Convention Centre

本シンポジウムは、世界中で生体系 NMR の研究を行っている第一人者が一堂に会する国際シンポジウムで2年に一度、開催されています。生体系 NMR 研究でも、揺らぎの解析や天然変性タンパク質の研究が盛り上がりを見せていて、興味深い報告が多数ありましたので、ここでそのいくつか紹介したいと思います。

Max Planck Institute の Christian Griesinger 教授と Korvin Walter 博士が、cross-correlated relaxation (CCR) と呼ばれる測定法を用いて、ユビキチンの内部運動、特に離れた残基間の共役した動きを解析していました。CCR 法では空間を通した双極子-双極子相互作用を利用して、ボンドの角度変化を検出します。この CCR 法は、現在、菅瀬が行っている R_2 dispersion 法による揺らぎの解析に相補的に使えると感じました。 R_2 dispersion 法では、データフィッティングからそれぞれの残基の反応速度を決定し、その速度が同じような値であれば、動きが共役していると間接的に結論づけます。一方、CCR 法では、直接、共役した動きを決定できるため、 R_2 dispersion 法との併用が揺らぎの解析に有効と思われます。

Institute de Biologie Structurale の Martin Blackledge 教授が、残余双極子カップリング (RDC) と常磁性緩和効果 (PRE) を利用して天然変性タンパク質の立体構造解析を行っていました。RDC では静磁場に対するボンドの角度を決定できる手法です。PRE は、タンパク質の特定の位置にスピンラベルを導入し、それからの距離情報を得る情報です。比較的、長距離の情報を得ることができます。天然変性タンパク質では1つの立体構造では RDC と PRE の全てを矛盾なく説明できませんが、非常に沢山の構造を発生させれば、全ての NMR データ説明できるということを報告していました。動的構造解析の手法としては非常に面白い試みですが、構造の数が多すぎるため得られた結果から生化学的な意義を導き出すのが困難なのではないかと感じました。

University of Alberta の David Wishart 教授が化学シフトと立体構造の相関について報告しました。これまで、 ^{15}N の化学シフトは実験条件に依存するため立体構造情報を得ることが難しいとされていましたが、彼らの新しいプログラムを使うと、実験値と予測値との相関が非常に高い ($R^2 = 0.9409$) と言います。この発表を聴いて、現在、菅瀬が R_2 dispersion 法で得ている、見えない低存在比状態の ^{15}N 化学シフトから、その構造をより詳細に解析しようと思いました。

なお菅瀬は、 R_2 dispersion データの解析用プログラム GLOVE に関して、「Processing R_2 dispersion data with a new software GLOVE」というタイトルでポスター発表を行いました。GLOVE は、非常に柔軟にかつ高速に R_2 dispersion データのフィッティングを行えるプログラムで、現在、進めている研究でも使用しています。前回、サンディエゴで行われた同シンポジウムでは R_2 dispersion 法は一部の研究室においてのみ使用されていましたが、今回は、より多くの研究室でも用いられており、 R_2 dispersion 法が普及しつつあると感じました。ただし、その解析においては、どこも問題を抱えているようでして、そのため多くの人にポスター発表を聴いてもらえることができました。

The 6th International Forum on "Oxidative Stress and Aging"

鈴木 元（名大院医・A03 公募研究代表者）

平成 22 年 9 月 6 日・7 日に、「揺らぎと生体機能」のご支援の元、The 6th International Forum on "Oxidative Stress and Aging"を名古屋大学野依記念会館にて開催いたしましたのでご報告を申し上げます。この会はそもそも平成 7 年にポーランドグダニスク大学と名古屋大学との間で結ばれた国際協定をきっかけにして開催されるようになりました。元々の協定は学生の相互交流を目的としたものでありましたが、やがて研究者間の交流も行おうということになり、10 年ほど前グダニスク大学で第一回のフォーラムが開催されました。回を重ねる毎に参加者も増え、今回はポーランドより 15 名、その他イタリア、アメリカ、ドイツ、イギリスから 7 名、日本から 9 名の計 31 名の発表者をお迎えいたしました。オーガナイズは名古屋大学工学部の臼倉治郎教授と鈴木が担当いたしました。

日本においては 65 歳以上の人口は全体の 20%をこし、沖縄県を除くすべての都道府県で 65 歳以上人口が 15 歳未満人口を上回る状況にあります。今世紀に入りヒトゲノムの解読も完遂され、科学技術の進歩とあいまって、研究成果を老化に基づく病気に苦しむ人々に直接還元したり、或いはその予防へと役立てたりすることが出来る時代となりました。今回フォーラ

ムの題目となりました酸化ストレスは、脳血管障害、癌、神経疾患をはじめとして、非常に多くの老化関連疾患のもととなる病態であります。

フォーラムは基礎研究者や当分野の臨床に携わる臨床医まで共通のプラットフォームを提供し、研究の有機的相互作用を生み出すことを目的としておおります。そのため、酸化研究に直接携わっている研究者だけでなく、発展的な研究を展開している研究者も積極的にお招きいたしました。「揺らぎと生体機能」からも、崇城大学の上岡龍一先生にキーノート講演をお引き受けいただき「Membrane Targeted Nanotherapy with Hybrid Liposomes for Tumor Cells」と題してご講演をいただきました。また、熊本大学の岡田誠治先生には「Application of novel immunodeficient NOD/SCID/JAK3null (NOJ) mice for Biomedical Research」と題して共に最新のご研究をご講演いただきました。

フォーラムの場だけではなく、懇親会の場におきましても活発な交流が行われ今後の研究において新たなアイデアをいただきましたことを参加者の皆様にお礼申し上げます。

今回、班としてご支援をいただきました寺嶋先生、また、ご講演をいただきました上岡先生、岡田先生には重ねて感謝の意を表させていただくものであります。



講演を行う上岡先生と、会場入り口における岡田先生のスナップ。

黒田研究室の蛭名鉄平氏が東京農工大学学長表彰、モハマド M イスラム博士が Symposium on Role of Biochemistry in Health and Environment (Dhaka, Bangladesh) でベストポスター賞を受賞

黒田裕（東京農工大学・A02 公募研究代表者）

Critical Assessment of Techniques for Protein Structure Prediction (CASP)は2年に一度開催され、世界各国から200を超える構造予測チームが、タンパク質立体構造予測技術を競うコンテストです。CASPでは、対象タンパク質の構造を決定した研究者の協力をもとに、一時的に伏せた立体構造情報を、予測チームが正確かつ迅速に予測することが焦点となります。

2008年に開催された第8回目のCASP8では、立体構造予測部門だけでなく、立体構造予測を行う上で重要なディスオーダー領域（特定の立体構造を持たない領域）、ドメイン領域やタンパク質機能の予測部門が設定されました(<http://predictioncenter.org>)。

当研究室の蛭名氏（博士2年）と廣瀬氏（社会人博士課程卒業生）がチームを組んでコンテストに参加したところ、ドメイン領域予測部門で1位という優秀な成績を挙げました（ドメイン数の正当率で第1位、ドメイン領域の予測精度で第3位、参考資料1）。チームが使用した手法は、当研究室で開発したドメイン領域予測手法、DLP-SVM (<http://www.tuat.ac.jp/~domserv/cgi-bin/DLP-SVM.cgi>) による予測結果をもとに、他の立体構造予測、ディスオーダー領域予測の結果と組み合わせたもので、類似配列が存在しない「新規タンパク質」にもこれらの予測法が適用可能である事が示されました。

国内外の研究機関や大学の教員や研究者がチームを編制してコンテストに参加するなか、(当時) 学生の蛭名氏と廣瀬氏が自らチームを結成し、優秀な成績を挙げたことが評価され、在学生の蛭名氏が今年4月に表彰されました（参考資料2）。

また、当研究室のモハマドMイスラム氏（博士研究員）は、今年の5月20日にダッカ大学で開催され、500名が参加した“Role of Biochemistry in Health and Environment”シンポジウムでBest Poster Prizeを受賞しました（参考資料3）。イスラム氏は、タンパク質の末端に、短く、揺らぎの大きいペプチドを付加する

ことで、溶解性を飛躍的に向上する方法を紹介しました。その結果、イスラム氏のポスターが最優秀ポスターに選考され、バン格拉デッシュでは大金の数千円の副賞も贈られたようです（筆者は、副賞があったとは聞いたが、分担金はいただいていません！）。

筆者は、本領域に参加する当研究室から研究者を目指す若手が表彰されたことを大変うれしく思うと同時に、活発な研究と研究交流の機会を与えてくださる本領域に深謝しています。



参考資料

1. Ezkurdia I, Graña O, Izarzugaza JM, Tress ML. Assessment of domain boundary predictions and the prediction of intramolecular contacts in CASP8. *Proteins*. 2009; 77 Suppl 9:196-209.
2. H. Shuichi and Ebina T., DomSERV H & E: 1st place of Domain Boundary Prediction CASP8 のため東京農工大学学長表彰 2010 年 4 月.
3. Islam M M, Noguchi K, Yohda M and Kuroda Y. Effect of short peptide tags on protein solubility, function, and structure. *Symposium on Role of Biochemistry in Health and Environment, Dhaka, Bangladesh, May 21, 2010.*

書籍出版：“揺らぎと生体機能”（医薬・生命科学誌『メディカルバイオ 10 月別冊』）、

才一ム社、2010 年 9 月出版

寺嶋正秀（京大院理・領域代表）

片岡幹雄（奈良先端大物質・領域事務担当）

書籍題目：“揺らぎと生体機能 一体温環境下にある生命分子の機能発現”

監修：寺嶋正秀

出版社・出版年：才一ム社、東京、2010

総ページ数：103

本新学術領域の研究を医学、薬学関係の研究者に紹介するために企画しておりました上記タイトルの書籍がオーム社より出版されましたので、お知らせします。

8名の計画班員と公募班員から選ばれた8名が執筆しています。

寺嶋領域代表の揺らぎの重要性を示した総論に続き、第1章「揺らぎの計測・シミュレーション」、第2章「分子構造と揺らぎの生体機能」、第3章「揺らぎの制御と応用」の3章から構成されています。この構成は、本領域研究の班構成に対応していますが、執筆者は班の所属にはこだわらずに得意分野の解説をしています。参考のために、表紙と目次を紹介します。班員の皆様には、後日お送りする予定です。



日本生物物理学会誌 (JBP) 55(1) 2005

Medical Bio 10月別冊

揺らぎと生体機能

体温環境下における
生命分子の
機能発現

CONTENTS

総論：揺らぎと生体機能

6 寺嶋正秀 京都大学 大学院理学研究科

第1章 揺らぎの計測・シミュレーション

10 1-1 生体分子の反応中の揺らぎをとらえる分子科学手法
寺嶋正秀 京都大学 大学院理学研究科

17 1-2 計算機シミュレーションによるアミロイド病発現原理の追求
岡本祐希 名古屋大学 大学院理学研究科 物理科学専攻(物理系)

21 1-3 分子認識とイオンチャネルの統計力学理論
平田文明 吉田記念 Saeed Phoungphaphanee 自然科学研究所 分子科学研究所

27 1-4 鍵と鍵穴か、誘導適合か
—天然変性タンパク質における認識・結合分子機構の検討—
片岡啓雄 奈良先端科学技術大学院大学 物質科学研究科

第2章 分子構造と揺らぎの生体機能

32 2-1 神経変性疾患にかかわる天然変性タンパク質の
分子構造ダイナミクス
加藤晃一 自然科学研究所 物理科学専攻(化学・生化学系)
矢本真徳 名古屋大学 大学院理学研究科 物理科学専攻

38 2-2 タンパク質のアミロイド形成
—過飽和条件下で揺らぎが引き起こす相転移現象—
後藤祐児 李 映真 大阪大学 生命科学研究所

44 2-3 天然変性タンパク質 PGPB-1 の揺らぎと生体機能
水口均之 鹿児島大学 大学院工学研究科(工学系) 構造生物科学専攻
岡澤 均 東京理科大学 理学院生物科学科 神経科学分野

49 2-4 何がタンパク質のフォールディング経路を決めるのか?
中村 敬¹ 真壁幸樹^{1,2} 森島邦博^{1,2}

1 自然科学研究機構 物理科学専攻(化学・生化学系) 分子科学研究所 生命・健康分子科学専攻研究棟
2 総合科学研究センター 物理科学研究所

55 2-5 KcsA チャネルタンパク質の分子測定による構造揺らぎと機能揺らぎ
若木成雄 熊本大学 医学部 分子生物学

61 2-6 テロメアDNAの四重らせん構造形成における揺らぎと機能
松下 琢 京都大学 生物科学部 分子生物学

66 2-7 DNAの氷和とダイナミクス塩基配列依存性
—DNA-タンパク質、DNA-脂質複合体の理解のために—
米村佳昌 河野秀夫 日本大学 大学院基礎情報科学部 電子・応用情報研究科 分子生命科学研究ユニット

第3章 揺らぎの制御と応用

72 3-1 非天然アミノ酸のタンパク質への導入技術
—バイオメディカル応用に向けて—
芳坂貴弘 北海道科学大学 大学院工学部 工学系 分子アミノ酸化学専攻

78 3-2 ハイブリッドリポソームの揺らぎと制御メカニズム
上岡剛 京都大学 大学院工学研究科 物理科学専攻 応用物理系

86 3-3 遺伝的揺らぎと発癌機序の解明に向けて
鈴木 元 名古屋大学 大学院工学研究科 物理科学専攻 基礎分子科学研究センター

91 3-4 血液悪性腫瘍における細胞膜の揺らぎと膜標的療法
岡田誠治 熊本大学 工学部研究センター

96 3-5 アミロイドーシス関連タンパク質の凝集構造
黒田玲子 東京大学 大学院総合文化政策研究科

e-mail: medicalbio@ohnmh.co.jp <http://www.ohnmh.co.jp/medicalbio>

編集・発行の依頼先は 編集・発行の依頼先は 編集・発行の依頼先は 編集・発行の依頼先は 編集・発行の依頼先は
編集・発行の依頼先は 編集・発行の依頼先は 編集・発行の依頼先は 編集・発行の依頼先は 編集・発行の依頼先は
編集・発行の依頼先は 編集・発行の依頼先は 編集・発行の依頼先は 編集・発行の依頼先は 編集・発行の依頼先は

編集・発行の依頼先は 編集・発行の依頼先は 編集・発行の依頼先は 編集・発行の依頼先は 編集・発行の依頼先は
編集・発行の依頼先は 編集・発行の依頼先は 編集・発行の依頼先は 編集・発行の依頼先は 編集・発行の依頼先は
編集・発行の依頼先は 編集・発行の依頼先は 編集・発行の依頼先は 編集・発行の依頼先は 編集・発行の依頼先は