

2025年度東京慈恵会医科大学大学間共同プロジェクト研究費成果概要

代表者氏名 田島 彩沙
部署名 臨床検査医学講座

1. 共同研究テーマ名

がん促進因子のリン酸化プロテオミクスによる創薬ターゲットの探索

2. 共同研究の連携先機関名

東邦大学

3. 研究成果の概要

Hedgehog シグナルは、ほ乳類の発生においてさまざまな器官形成に重要な役割を担っている。さらに、成体において Hedgehog シグナルの異常活性が腫瘍形成を促進していることから、有望な創薬ターゲットとなっている。私たち共同研究グループはこれまでに、Hedgehog シグナルの中核を担う転写因子 GLI2/GLI3 のリン酸化を介した活性化機構の存在を明らかにし (Yoshida, Tajima et al., PNAS 2024, 特願 2024-059035) 国際的にも評価される成果を挙げた。しかし、GLI2/GLI3 は活性化過程において、多段階的にリン酸化が生じることが推測されており、創薬ターゲットとなり得る GLI2/GLI3 のリン酸化サイトならびにその責任酵素を明らかにすることができていなかった。2025年度は、免疫沈降法による GLI2/GLI3 の濃縮と LC-MS 解析によるリン酸化部位の同定に加えて、網羅的リン酸化プロテオミクス及びバイオインフォマティクスによる責任酵素の探索の基盤を整備することができた。

4. 今後の展望、成果発表の計画について

今後は、同定したリン酸化部位の機能的意義を明らかにするため、各リン酸化サイトの変異体(リン酸化欠損型および模倣型)を作製し、GLI2/GLI3 の転写活性、細胞内局在および安定性への影響を解析する。また、バイオインフォマティクス解析により抽出した候補キナーゼについて、阻害剤処理や遺伝子発現制御により検証し、責任酵素の同定を進める。さらに、これらの分子機構が腫瘍細胞における Hedgehog シグナル活性や細胞増殖に及ぼす影響を評価し、創薬標的としての有用性を検討する。

成果発表については、得られた結果を国内外の学会で報告するとともに、リン酸化部位の同定および機能解析を統合した成果として査読付き国際学術誌への論文投稿を行う予定である。さらに、創薬研究およびシグナル伝達研究に携わる研究者との共同研究を推進し、本手法の有用性を広く検証・発信する。加えて、解析手法の精度向上および適用範囲の拡大を図り、将来的には疾患モデルへの応用を通じて、臨床応用を見据えた研究展開へと発展させる。