

Src キナーゼ活性の生細胞内イメージング

— 男性, 女性ホルモン刺激により乳癌細胞内の異なる場所で活性化する Src —

一杉 太郎 (総合文化研究科 博士研究員), 梅澤 喜夫 (化学専攻 名誉教授)

Src は癌細胞の増殖に深く関わるタンパク質である。しかしながら、たとえば発生率および進行度に男女差のある乳癌などにおいて、どのように男女差をつけてこの Src が働いているのかわかっていない。そこで本研究では「Src の活性化を、細胞が生きたまま検出する蛍光プローブ分子 TM-Srcus の開発」を行い、これを用いて男性、女性ホルモン刺激による乳癌細胞での Src の活性化の違いを観察することとした。

TM-Srcus は複数のドメインからなるキメラタンパク質である。その基本骨格は局在ドメイン (図 1 ①)、基質ドメイン (図 1 ②)、リン酸化チロシン認識ドメイン (図 1 ③)、そして蛍光団 (図 1 ④蛍光ドメイン CFP と⑤蛍光ドメイン YFP) の四つの部分からなっている。これら各ドメインはそれぞれ遺伝子工学的手法により結合させることができる。結合した遺伝子をリポフェクション法により遺伝子導入すると図 1 に示したようなキメラタンパク質が細胞内で発現する。

Src が活性化すると、その活性化に伴い基質ドメイン内にあるチロシンが特異的にリン酸化され、リン酸化認識ドメインがそれを認識して結合する。

すると、図 1 に示すような構造変化が起きて、シアン色蛍光タンパク質 (CFP) と黄色蛍光タンパク質 (YFP) の相対的な距離が近づき、蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET: Fluorescent Resonance Energy Transfer, 理学部ニュース 2007 年 1 月号 9 ページ参照) が生起される。FRET が生起されると、CFP と YFP の蛍光強度比 (CFP/YFP) が下がる。この蛍光強度比の変化を、Src の活性化の指標とした。

典型的な女性ヒト乳癌由来の細胞である MCF-7 細胞に TM-Srcus を発現させた後、女性ホルモンであるエストロジェン (E2) で細胞を刺激し、その様子を蛍光顕微鏡下で観察した。その結果、E2 刺激に伴い細胞膜および細胞内膜 (ゴルジ体や小胞体等の膜) で Src が活性化している様子が観察された (図 2 上段)。いっぽう、男性ホルモンであるアンドロジェン (DHT) 刺激の場合は、Src の活性化は細胞膜のみで起きていた (図 2 下段)。女性乳癌細胞である MCF-7 細胞の場合はエストロジェンにより Src の活性化がより内部へと伝播しているということ

を初めて見出した。

従来まで E2, DHT のどちらも Src を活性化することが知られていたが、これら男女性ホルモンで Src の活性化がどのように違うかまったくわかっていなかった。今回、開発した新しい蛍光分子による Src の活性化の生細胞での時空間分析により男性、女性ホルモンでは Src の活性化する場所が違うということが初めて明らかになった。これにより発生率に男女差のある乳癌の細胞増殖に関するメカニズムの一端が明らかになり、今後は乳癌の抗癌剤の開発が進む可能性がある。本研究は、T. Hitosugi, K. Sasaki, M. Sato, Y. Suzuki, Y. Umezawa, *J. Biol. Chem.*, **282**, 10697-10706, 2007 に掲載された。

(2007 年 4 月 4 日プレスリリース)

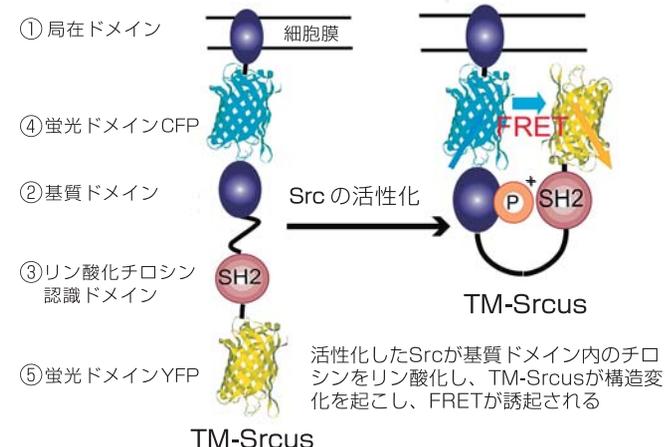


図 1: 蛍光プローブ分子 TM-Srcus による Src の活性化の検出のしくみ

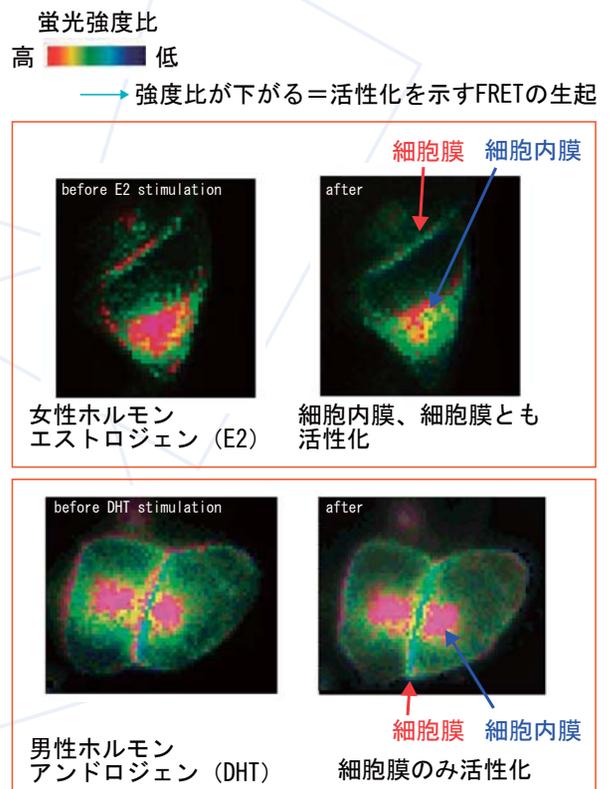


図 2: エストロジェン (E2) 及びアンドロジェン (DHT) による TM-Srcus の FRET 応答の違い。TM-Srcus の蛍光強度比を擬似カラー表示した。E2 刺激の場合は細胞膜および細胞内膜の両方で擬似カラーが赤から緑色に変化しているのに対して (上段), DHT 刺激で細胞膜のみが緑色に変化している (下段)。

ゆっくり地震のスケール法則

— 新たな地震の支配法則の発見 —

井出 哲 (地球惑星科学専攻 講師)

プレート沈み込み帯ではさまざまな奇妙な地震のような現象が発生していることがわかってきた。一見、異なるこれらの現象も実はひとつの「ゆっくり地震」を異なる時間スケールで見たものと考えられる。これらの現象は、時定数に比例した空間サイズをもつという単純な法則で支配されているらしい。似たような現象はプレート沈み込み帯に限らず地球のあちこちで見つっており、その物理プロセスの解明は巨大地震発生プロセスをはじめとした地球内部の変動の理解にとって重要である。

日本列島の下には南東からフィリピン海プレートが沈み込み、その結果として1944年東南海地震や1946年南海地震のようなマグニチュード8級の巨大地震が過去に何回も発生している。これらの地震の震源とみなされる領域のすぐとなりで2000年頃から、奇妙な現象の報告が相次いでいる(図1)。それらは(1)深部低周波地震、(2)深部低周波微動、(3)超低周波地震、(4)スロースリップなどによれば、それぞれ異なる特徴をもつ異なる現象と考えられてきた。

東京大学とスタンフォード大学の合同研究グループ(井出哲講師、G. C. ペローザ教授、大学院生D. R. シェリーほか)はとくに四国西部のこれらの現象に着目し、地震データの解析研究を行ってきた。これまでの一連の研究で、低周波地震と低周波微動がどちらも同じプレート境界のすべり

運動であることがはっきりした。さらに超低周波地震やスロースリップといわれる他の現象と比較すると、すべては同じ時期、同じ場所で発生した、同じ方向のすべり運動であるといえる。異なるのはその規模だけである。

そこで空間的なサイズを表す量として地震モーメント(断層の面積とすべり量の積に定数をかけたもの)、時間的な尺度として継続時間を比較してみると、両者はほぼ比例する(図2)。この関係は時間スケールで0.1秒から数カ月程度(約8桁)でなりたっており、地震モーメントと継続時間の3乗が比例する通常の地震のスケール法則とは大きく異なる。地震波のスペクトルなどとともに検討すると、これまで異なると考えられてきた(1)から(4)の現象は、時間スケールのもっとも短い深部低周波地震を単位として成長していくプレート間のすべり運動「ゆっくり地震」を、異なる時間スケールで観察したものと解釈できる。

今回、見つかった「ゆっくり地震のスケール法則」は、四国西部の現象だけでなく、世界中で発見されている同様の現

象にも適用できるかもしれない。その中には、西日本と同様の微動やスロースリップが発見されている環太平洋の沈み込み帯(アラスカ、カナダ米国境界、メキシコ、チリ、ニュージーランド)だけでなく、カリフォルニアのサンアンドレアス断層でのクリープ的な変動、ハワイ火山の下のスロースリップ、イタリアの古い断層のクリープや南アフリカ金鉱山での小さなスロースリップさえ含まれる。これらの現象がすべて同様の物理現象である必然性はないが、今回、発見したスケール法則が地震のような地下で起きるすべり運動の本質に関わるものである可能性は高い。このような奇妙なすべり運動の物理的なメカニズムの解明は、今後の重大な課題であり、地球内部の変形プロセスを理解する上で重要なカギを握る。

本研究は、S. Ide *et al.*, *Nature*, **447**, 76-79, 2007 に掲載されている。

(2007年5月1日プレスリリース)

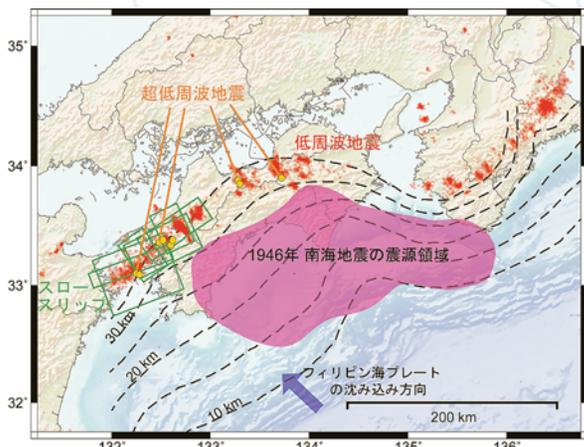


図1：四国西部のゆっくり地震の分布と南海地震の震源領域の位置関係。3種類のゆっくり地震は沈み込むフィリピン海プレートが深さ30-35 kmに達したあたりで起きている。

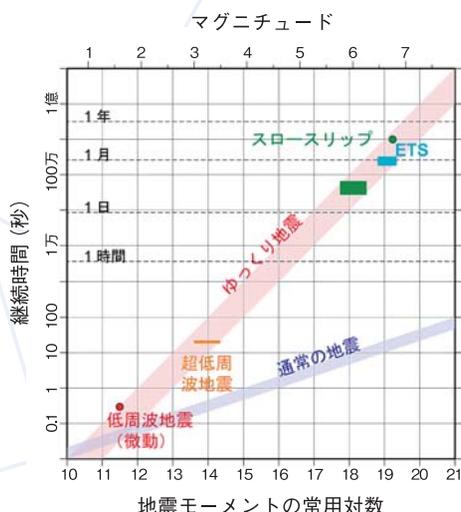


図2：ゆっくり地震と通常の地震のスケール法則の違い。通常の地震はマグニチュードが1大きくなると3倍長くなる。ゆっくり地震はマグニチュードが1大きくなると30倍長くなる。通常の地震はマグニチュード7でも継続時間は20秒程度しかないが、マグニチュード7のゆっくり地震は1年近くに達する。