

B20221031\_03\_ORNL

**標的薬**剤療法を促進できるガントリガーを発見

米国エネルギー省オークリッジ国立研究所(ORNL)の研究チームは、植物微生物生物学で重要なタンパク質の特定ドメインの機能を人のガントリガーに確実に結びつけた、これは何十年も研究者が見逃していた知見である。

Nature Communications Biology に発表された研究チームの成果は、選択的薬剤治療の開発のための新たな方途を開く。これにより、乳房や胃で始まるような様々なガンと闘うことができる。

ORNL の研究者は、コンピュータ研究から初めて引き出したものの実験的証明に乗り出した。プラスミノゲン・リング線虫(PAN)ドメインが、人の腫瘍の成長を促進し、生物エネルギー作物で植物・病原菌相互作用中の防御にシグナリングを促進する細胞増殖にリンクしている。その関連は、研究者がポプラや柳のような作物のゲノムを調べているときに初めて現れた。

最新の研究で ORNL チームは、PAN ドメインの機能に極めて重要な HGF タンパク質にシステイン残基という 4 つのコアアミノ酸を正確に指摘した。さらに、人のガン細胞株におけるその挙動を調べた。これらアミノ酸のどの一つの変異でも、HGF-c-MET として知られるシグナリング経路を切断することを確認した。これによりガン細胞で異常に増加して、急速に増加し、広がる。

システイン残基に多くの機能があることはよく知られているので、研究者はタンパク質全体で他のシステインをランダムにテストし、そのいずれも HGF-c-MET シグナリングのシャットダウンに同じ影響を持たないことを確認した。4 つの主要システインの変異は、タンパク質の全般的な構造に全く影響しなかった、ガンのシグナリング経路を抑制しただけである、と研究チームは記している。

ORNL の遺伝学者、Wellington Muchero によると、適切な信号を破壊することは、新しいガン治療開発における最大の課題の一つである。

「タンパク質全体に干渉する分子を設計することは極めて難しい。特定のアミノ酸がそのタンパク質内を標的にするという知見は大きな進歩である。タンパク質全体を探す必要がなくなり、これら 4 つの特異残基だけを探せば良い」と同氏は話している。

それらのコア残基の同定は、ORNL でチームが構築した予測力の証拠である。植物生物学と生物化学、遺伝学、コンピュータ生物学などラボの専門知見、併せてスーパーコンピュータリソースと CRISPR/CAS-9 遺伝子編集ツールを活用している。

その発見は、他の病気の治療につなげることができる。蚊の感染経路を断ち、蚊がマラリア原虫を運ばなくする、またフロリダやカリフォルニアの柑橘類の木を枯らす HLB オオバコ虫と闘うことが含まれる。これには、それを広げるアジアの柑橘類オオバコ虫を標的にすることで行う。

植物では、ORNL 科学者は、PAN ドメインの知見を使用して、ポプラ、柳などバイオマス作物で病原菌や害虫に対する抵抗を改善する。それらは分解して、環境に優しいジェット燃料に変換される。チームは、遺伝的プロセスを研究している。そのような作物で硬度を構築するために植物と微生物との間の有益な相互作用を促進する。

Muchero によると、研究チームは、植物、人、他の生物の DNA 構造で密接な類似性を示しており、そのため植物は重要な発見のプラットフォームになる、と見ている。「われわれは、研究の過程で人や動物でできないことを植物でなんとかすることができる」と同氏は付け加えている。

「植物と人間のガンで、同等の効率で作業することができる。専門的知識は同じである。われわれは、ORNL にグローバル化された実験プラットフォームを構築した。それは、使っているシステムが何であるか、植物あるいは動物であるかも関係ないことを示している。仮説が正しければ、科学は、その全てで反復可能である、どんな細胞株を使っているかはどうでもよい」と ORNL ポスドク研究者、Debjani Pal は、コメントしている。同氏のバックグラウンドは、生物化学と人のガン研究。

「その全ての根底には、同じ生物学的基盤がある」(Muchero)。

