

1. 細胞内遊離Caイオン濃度の上昇に伴って活性化するタンパク質チロシンキナーゼCAK $\beta$ /PYK2のCaイオンによる活性化機構を解明し、過剰発現に伴って細胞外からの刺激無しに活性化する機序を明らかにした。

2. 神経発生過程で重要な軸索ガイダンス分子セマフォリンの生体内での機能解析を行っており、新規セマフォリンの同定に成功して解析を進めている。

1. FAK分子族非受容体型タンパク質チロシンキナーゼCAK $\beta$ /PYK2の活性化機構の解明（研究者；佐々木輝捷、幸野貴之） タンパク質チロシンキナーゼは、細胞のシグナル受容と伝達において、最上位に位置するシグナル酵素である。当研究室では、1995年にFAKに似た非受容体型タンパク質チロシンキナーゼであるCAK $\beta$ /PYK2を世界に先駆けて同定し、以来、このシグナル伝達タンパク質の細胞における役割や活性化の機構を研究している。CAK $\beta$ /PYK2はFAKとは異なって、細胞内遊離Caイオン濃度の上昇に伴って活性化するが、我々は最近、CaイオンによるCAK $\beta$ /PYK2活性化の機構を解明した。その結果、細胞内に過剰に発現するだけで、細胞外からの刺激無しにCAK $\beta$ /PYK2が異常に活性化する機序も明らかになった。CAK $\beta$ /PYK2は細胞内でFAKとは異なった役割を担っているが、細胞間接着の解離や glioblastoma の強い組織浸潤性には、CAK $\beta$ /PYK2が関与していることが知られている。我々の得た知見は、CAK $\beta$ /PYK2の活性を人為的に制御する上で役立つものと考えている。Philadelphia染色体のある慢性骨髄性白血病の分子標的治療として、Bcr-Ablタンパク質チロシンキナーゼに対する Gleevec(STI571)の特異的阻害作用が使われていることは、良く知られている。

2. 軸索ガイダンス分子セマフォリンの神経発生における機能解析（研究者；谷口雅彦）複雑な脳神経系において機能的な神経回路が形成されるためには、標的細胞への神経軸索の正確な投射が必須である。この正確な軸索投射を制御する軸索ガイダンス分子が存在し、セマフォリン等が報告されている。私は反発性軸索ガイダンス分子として機能するセマフォリンに注目して研究を進めている。セマフォリンは現在までに20種類以上報告されていて、ウイルスからヒトに至るまで存在する。マウスとゼブラフィッシュをモデル動物として生体内での機能解析を行っている。最近、新規セマフォリンを数種類同定することに成功し解析を進めている。今後軸索ガイダンス分子の研究が進めば神経疾患の治療に役立つ可能性がある。また、中枢神経系の再生医療においても軸索ガイダンス分子の研究は重要であり、私も、脊髄損傷後の神経再生過程においてセマフォリンが関与していることを共同研究により明らかにしている。