

所 属・職 位	医学部医学科薬理学講座・教授	
氏 名	石崎 敏理 (Ishizaki Toshimasa)	
取 得 学 位	博士 (医学)、京都大学、1998年3月	
SDGs 目標	 	

研 究 分 野	薬理学・細胞生物学
研究キーワード	アクチン細胞骨格・創薬・組織線維化・腫瘍生物
研 究 内 容	○アクチン細胞骨格を調整するRhoシグナリングの生体での機能 アクチンは哺乳類細胞で最も多く発現しており、個体における生体恒常性にも重要な働きをしていることが報告されている。細胞外からの様々な刺激に応答して、アクチン単量体は重合し線維を形成する（アクチン細胞骨格再編成）。このアクチン線維形成にはRho family GTPaseが寄与していることが明らかになっている。その中でもRhoは、下流標的蛋白質（ROCK, mDia等）を介し、アクチン線維形成の形成・再編成に主要な働きをしている。現在は、皮膚・心臓・肺・腎臓等の各組織において、Rho標的蛋白質を欠損させ、生体におけるRho標的蛋白質の機能解析を通じ、アクチン細胞骨格再編成の果たす生理的・病態生理的な役割を解析している。 ○創薬 特発性肺線維症とは、肺泡に“傷”ができ、その修復のためにコラーゲン等が増加することで間質が肥厚し、その結果呼吸障害を引き起こす根本的治療法のない疾患である（特発性肺線維症は、「特発性間質性肺炎」の一種で、国の指定難病に指定）。本疾患の治療を目的に、治療標的分子の同定および治療薬候補化合物の探索を実施している。 ○新たな創薬プラットフォームの構築 これまでは低分子化合物が「治療薬」の大半を占めていたが、昨今は中分子薬や抗体医薬の開発が進み、現在では様々なモダリティのものが治療に用いられている。それぞれのモダリティは、長所・短所を持ち合わせており、それらを補いながら新規性が高く、効果的にかつ安価に治療薬の開発を目指し、そのプラットフォームの構築を実施している。
研 究 業 績・アピールポイント	1. Abe A., et al. Disruption of Actin Dynamics Regulated by Rho Effector mDia1 Attenuates Pressure Overload-Induced Cardiac Hypertrophic Responses and Exacerbates Dysfunction. Cardiovasc Res. Jul 9; cvaa206 (2020) 2. Thumkeo D, et.al. mDia1/3-dependent actin polymerization spatiotemporally controls LAT phosphorylation by Zap70 at the immune synapse. Sci Adv. 6(1): eaay2432. (2020) 3. Yamaoka M, et al. PI3K regulates endocytosis after insulin secretion by mediating signaling crosstalk between Arf6 and Rab27a. J Cell Sci. 129: 637-649. (2016) 4. Mizuno H, et al. Rotational movement of the formin mDia1 along the double helical strand of an actin filament. Science. 331:80-83. (2011) 5. Rose R, et al. Structural and mechanistic insights into the interaction between Rho and mammalian Dia. Nature. 435:513-518. (2005) 6. Ishizaki T, et al. Coordination of microtubules and the actin cytoskeleton by the Rho effector mDia1. Nat Cell Biol. 3: 8-14. (2001) 7. Uehata M, Ishizaki T, et al. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. Nature 389: 990-994. (1997).