

医学のあゆみの読者諸先生におかれては、“Hippo pathway”は聞き慣れない言葉かもしれない。表題をただで敢えて手にとろうとされない向きも多いかと懸念される。だが、待って頂きたい。Hippo pathway は、毎週のように主要な雑誌に研究成果が発表されるホットな研究対象であり、臨床応用に展開する潜在力を秘める今が買い時の成長株だ。

Hippo pathway の Hippo とはカバのことである。カバと冠するシグナル伝達系が登場したのは、ショウジョウバエの研究に端を発する。器官の大きさに異常を示すショウジョウバエの変異体の解析から、原因遺伝子として蛋白リン酸化酵素が同定され、変異体の表現型がカバを連想させたため、Hippo と命名された。続いて Hippo の上流、下流で働く一群の遺伝子が同定され、Hippo pathway として世の中に紹介された。2003 年のことである。ヒトゲノム計画は終了していたので、Hippo pathway の構成分子がヒトでも保存されていることは直ちに分かり、腫瘍抑制シグナルとして癌研究の視点で研究が展開された。その後、組織幹細胞や ES 細胞における役割が注目され再生医学の観点からも関心を集めた。最近では、糖尿病など代謝疾患との関連も取り沙汰されている。この間、Hippo pathway に関係する分子が続々と見つかり、他のシグナル伝達系とのクロストークも明らかとなり、Hippo pathway の版図は拡大し国境線は曖昧になり全体像が把握しにくくなっている。Hippo pathway の英文レビューは毎年多数発表されているが、和文総説は 2011 年に雑誌で特集されて以降、まとめられていない。そろそろ、最近の進展を総括して、新しい関心と呼び覚まし、幅広い研究展開に結びつける必要があるのではないかというのが、本特集を企画したきっかけである。本特集の狙いの詳細については Web サイトを是非ご参照頂きたいが、複雑な Hippo pathway を百科事典的に網羅するよりも、研究の最先端の動向を紹介して Hippo pathway 研究の熱気を伝えることに主眼をおいた。

Hippo pathway の研究が急拡大したのは、もとより、医学的、生物学的に重要と目されるからであるけれども、Hippo という名前の効果も預かっていると思えてならない。Hippo pathway 関連のワークショップではカバのイラストが頻出する。人がいかなる根拠で動物に先入見をもつようになるのか分からないが、カバに対して悪感情をもつ人はいないだろう。大らかでコミカルなカバが Hippo pathway のイメージに貢献している。そんなことを取り留めなく思っていた。すると、ある日曜日、朝食の席で開いた新聞紙上で、福岡伸一先生が、メトロポリタン美術館所蔵の古代エジプトのカバの像が来訪者の間で人気を集めていると紹介されている記事に遭遇した。カバの魅力あつての Hippo pathway という自論を後押しされたように感じて、本特集に御寄稿をお願いしたところ、幸いにしてご快諾頂けた。福岡先生のお力も借りた本特集が、多くの方が Hippo pathway に馴染む糸口となれば幸いである。

広がる Hippo pathway 研究—癌から各種疾患へ

本特集の目指すところ

§ 近頃の Hippo pathway 研究

Hippo pathway が、ショウジョウバエの器官の大きさを決めるシグナル伝達系として見いだされ報告されてから、十年以上が過ぎた。発見以来、三十年の Wnt pathway に比べれば、まだ、歴史の浅いシグナル伝達系だが、人間の子供も十歳を過ぎれば、ニキビも出始めるし、声変わりもする。ショウジョウバエの研究に基づく Hippo pathway の原型は、すっきりしたものだった。接着分子と膜裏うち蛋白からなる上流制御系の下に、二種類のセリン・スレオニンリン酸化酵素からなるキナーゼ・カセット（一つ目が Hippo pathway の名前の由来になった Hippo カバで、二つ目は Wts イボと呼ばれる）が位置し、シグナルが活性化すると、キナーゼ・カセットが作動して、下流の転写コアクチベーター(ショウジョウバエでは Yorkie と呼ばれる)をリン酸化し、細胞核から細胞質への移行と蛋白分解を引き起こして、共役する転写因子(ショウジョウバエでは *scalloped* という転写因子がこれにあたる)による遺伝子転写がオフになるという、直線的で明快な姿形をとっていた。上流制御系には差が目立ち、ショウジョウバエで一つの分子が哺乳動物では二つ、あるいはそれ以上に増えるといった違いはあっても（例えば、Hippo に対応して MST1 と MST2、Wts に対応して LATS1 と LATS2 がある。制御される転写コアクチベーターもショウジョウバエの Yorkie に対して YAP1 と TAZ と二つあり、転写因子 *scalloped* には四種類の TEAD が対応する）、基本的な構築は哺乳動物でも維持されていた。しかも、その構成因子の幾つかは、ヒト癌の発症と密接に関係する分子として、以前から知られていたもので、Hippo pathway の研究は、腫瘍抑制シグナルとして癌研究の視点で展開した。その間に、転写コアクチベーター YAP1 と TAZ が ES 細胞や組織幹細胞において果たす役割も興味を集めるようになり、再生医学分野からの研究者の参入も始まった。その後、Hippo pathway の中核を構成する分子が、上流制御系→キナーゼ・カセット→転写コアクチベーターという一本線の外から制御を受けたり、この一本線の外にシグナルを伝えたりと、例外が次々と明らかになって、もはや例外と片付けられなくなった。2009 年 4 月、最初の Hippo pathway の国際ワークショップが開かれた時点で、すでに canonical Hippo pathway（すなわち古典的一本線の Hippo pathway）と non-canonical Hippo pathway という仕分けが研究者の口端に昇るようになっていた。Hippo pathway と Wnt pathway や Notch pathway、JNK シグナルとのクロストークも明らかとなり、Hippo

pathway は、複雑なネットワークの中に埋め込まれ、どこまでが Hippo pathway か、何が Hippo pathway の本質か、曖昧になってきた。他誌のことで恐縮ながら、2011 年 9 月に細胞工学誌に「Hippo pathway 癌・細胞死・再生の新たなカギを握る器官サイズ制御シグナル」という特集号を編んだときには、このような Hippo pathway の全体像を Hippo 曼荼羅と表現させて頂いた。それから、早くも三年である。Hippo pathway のキーワードで検索される論文は、2010 年までの八年間で総数二百、2011 年から 2013 年では四百、2014 年は 9 ヶ月で既に二百余りであるから、「広がる Hippo pathway 研究」と言い表しても誇大ではないと思われる。ゲノムワイドのノックダウン・ライブラリーを使って哺乳動物の Hippo pathway を制御する分子の探索が行われ、その成果の一部が発表されているが、未解析の分子が残っているから、この後にも報告が続き、さらに複雑化するだろう。哺乳動物では、標的分子である転写コアクチベーターが遺伝子転写のみならず microRNA を制御することが明らかにされたし、クロマチンのリモデリングにも関わっていそう。G 蛋白共役型受容体シグナルや、アクチン細胞骨格、機械的ストレッチの制御を受けるという発見もあった。ショウジョウバエの研究からは、Hippo pathway と「細胞競合」という事象の関係に注目が集まった。線虫にも Hippo pathway に類似するものがあるという議論も提示された。もっとも線虫の Hippo pathway では、「上流制御系→キナーゼ・カセット→転写コアクチベーター」からなる canonical Hippo pathway の一部のみが保存されているようで、ショウジョウバエと哺乳動物で上流制御系に差異が目立つことと合わせて、Hippo pathway の本質は何か、問い直さなければならない状況にもある。2013 年には筆者が知る限りでも五報のプロテオミクスレベルの解析が報告され、それらの論文では、Hippo pathway を支える蛋白分子相互作用が描出されているのだが、かの Hippo-Wts-Yorkie (MST1/2-LATS1/2-YAP1/TAZ) は、天空の星のような無数の分子に埋没して、「ウオーリーを探せ」さながら、一見しただけでは、どこにいるのかわからない。すなわち、研究の進展に伴い、2011 年の曼荼羅状態は、さらに重層化している。Hippo pathway 研究の急速な進展に伴い、Hippo pathway に関する英文レビューは、絶えず上梓されている。毎年、恒例のようにレビューを更新する研究者もいる。しかし、日本語の総説は、この三年間にまとめられていない。そろそろ、まとめ直す時期が来ている、というのが、本特集を提案したきっかけである。

§ Hippo pathway 研究に多くの研究者の参入が望まれるのは何故か。

では、だからといって、この特集で現時点での Hippo pathway の全てを網羅しようと意図しているかというと、そうでもない。Hippo pathway の全容は、あま

りに複雑化している。Hippo pathway 研究の展開を網羅し尽くそうとすれば、コンピューターや電化製品の分厚い取扱い説明書を突きつけるようなもので、読み通す気持ちを萎えさせて、Hippo pathway になじみのない先生方を、Hippo pathway から遠ざける効果しかない。Hippo pathway はまだ伸び盛りの研究領域である。なるべく、Hippo pathway 研究に幅広い関心を集めて、盛り上げたい。いや、本音を言えば、無闇に競争相手を増やさずに、落ち着いて静かに研究したいところだが、Hippo pathway 研究がもたらす成果を考慮すると、余り悠長なことも言っていられない。Hippo pathway の破綻、YAP1、TAZ の活性化がヒト癌で高頻度に認められ、臨床的予後の悪化と相関し、実験的には、癌細胞の間葉細胞化、幹細胞化をもたらすとなると、Hippo pathway の機能を高め、YAP1、TAZ を抑制すれば、癌治療に有益と、三段論法的に導かれる。Hippo pathway 研究の成果は癌治療につながるだけでない。Hippo pathway と YAP1 に関する心臓の研究は、YAP1 の機能を高めると心臓に対して保護的に働く可能性を示唆している。皮膚の再生についても同様の期待がある。神経幹細胞の機能にも YAP1 の活性は必須である。となると、YAP1 の活性剤は、心筋梗塞、火傷、加齢に伴う脳の高次機能障害に対して治療的に有用と期待される。TAZ は間葉組織幹細胞の骨細胞、筋細胞分化を促進し、脂肪細胞分化を抑制するので、TAZ を活性化すると骨そしょう症、筋萎縮、肥満治療に役立つと予測される。実際、ここ数年の間に、癌治療目的では、YAP1 と転写因子 TEAD の共役を阻害する化合物やペプチドが報告されている。TAZ 活性化剤については、骨そしょう症、肥満治療目的の特許が申請されている。私どもも最近、筋萎縮治療を目的とする薬剤を特許申請した。ただ、いずれも研究室レベルの成果であり、製薬企業による大規模な取組ではない。

国家戦略として創薬に向かって旗振りがされ、大学、製薬企業、各種研究所を巻き込む枠組みも用意されている。誰もが、癌を初め様々な疾病を対象とする画期的新薬の開発が必要と認めている。ところが、その一方で、薬づくりの難しさが強調され、薬になるのは何万個に一つというような悲観的見通しが常にささやかれ、創薬に携わる現場においては、片や開発を急ぎながら、一方では、どうせ使える薬まで到達せずに終わるだろうと冷めた気分を払拭しきれずにいる気配がないともいえない。従来にない標的を対象とする薬を開発すれば画期的新薬につながるかもしれないが、果たして、その「従来にない標的」を叩いて本当に効果があるのか、とんでもない副作用が起こらないか、危惧すべき点は多々あって、リスクを考えると、おいそれと飛びつきたくはない。できれば、まず誰かに先に標的の有効性を立証してもらってから、手を出したい。あたかも、アメリカ自動車産業の黄金期に、GM を筆頭にフォード、クライスラーとビッグ3が並び立っていたデトロイトで、GM の経営者が Don't let GM do it

first, let the other guy make the early, expensive mistakes. (David Halberstam, *The Reckoning*) とつぶやいたのに似た状況がある。しかし、治療すべき患者さんは現に存在する。株主の利益を守る使命をもつ企業にハイリスク・ハイリターンの原理を押し付けて良いのか、そもそも、ヒトの命、健康に関わる医薬品や医療機器の開発を、自由競争の市場原理に委ねておいて良いのかは、別に問う必要がありそうだが、とにかく、現況において、Hippo pathway を創薬の対象として押し出そうとするには、多くの知見を短期間に集中豪雨的に集積して、むしろ、乗り遅れの危機感を醸成するしかない。行動単位が小さく、意志決定に時間が掛らないアカデミアの研究者こそが、その担い手としてはふさわしい。Hippo pathway を標的とする薬剤は、新しいカテゴリーの薬剤だからこそ、その効果を、これまでの尺度で測ろうとするのは間違っているかもしれない。発癌のドライバーとなるような分子を、ピンポイントで叩く薬剤を開発して、劇的な癌縮小を引き起こすというのが、癌治療薬の現行のスタンダードになっている。Hippo pathway の破綻は、発癌そのものよりも、発癌後の癌細胞の悪性化や維持に関わっているかもしれない。Ki-Ras の変異体でドライブされて発症する膵癌においては、Ki-Ras の下流で YAP1 が活性化して、やがて、Ki-Ras の変異と独立して癌が維持されるようになるという実験報告もある。Hippo pathway を標的とする癌治療薬の効果は、癌そのものの縮小では測れない可能性もある。YAP1、TAZ の活性化により組織幹細胞の機能を高め、組織修復を促し、組織の若返りを図るとなると、片や、癌化の危険を抱えることになり、薬の投与経路、投与期間を含めた工夫も求められる。どんな発想が正解になるかわからない。一つ、二つの大規模な取り組みをするよりも、小さくても多様な試みを無数に積み重ねるべき局面にあると思われる。まさに、アカデミア向きと云える。

§ 本特集の編集の実際

本特集の編集にあたり、まず心がけたのは、この三年余りの間、Hippo pathway について新しい成果を発表された研究グループから、御寄稿頂くことであった。それによって Hippo pathway 研究が十分に若々しく、豊潤な魅力的な研究分野であると感じ取っていただきたと考えた。次には、Hippo pathway 研究が、どのような応用的展開に結びつきそうかという展望を大胆に提示してほしいと、執筆者にお願いした。十分な根拠がないままに楽観的見込みを議論するのは、浮ついていると見られる。口数少なく、稀に口を開けば、慎重な意見を述べる方が賢明かもしれない。橋を渡らずに叩いている間は、失敗のリスクは回避される。だが、全てが立証されてから着手したのでは遅い。圧倒的な巨体を誇った GM であれば、露払いの終わった後に徐に土俵に上がることが許されたかもし

れないが、群雄割拠ならば、機先を制する速さが求められる。本特集を読まれた研究者や製薬企業関係者の中から、何はともあれ、西に向かって船出したならば、インドへの新航路が見つかるのではないかと、勝負にでる機運が持ち上がってほしいと願っている。

最後に繰り返しながら、本特集は、Hippo pathway 研究の教科書や百科全書ではない。元々それを目指していない。ご執筆をお願いしたがお引き受け頂けなかったケースもあって、掲載内容は、Hippo pathway の全てを過不足なく網羅する体裁になっていない。本特集をご一読頂き、Hippo pathway について興味を持たれたならば、2011 年時点までの情報については前掲の細胞工学の特集をご一読願えれば幸いである。より専門的な知識を求められる読者は、以下の英文レビューをご参照頂きたい。

1. **Enderle L, McNeill H.** 2013. Hippo gains weight: added insights and complexity to pathway control. *Sci Signal* **6**:re7.
2. **Park HW, Guan KL.** 2013. Regulation of the Hippo pathway and implications for anticancer drug development. *Trends Pharmacol Sci* **34**:581-589.
3. **Johnson R, Halder G.** 2013. The two faces of Hippo: targeting the Hippo pathway for regenerative medicine and cancer treatment. *Nat Rev Drug Discov.*
4. **Harvey KF, Zhang X, Thomas DM.** 2013. The Hippo pathway and human cancer. *Nat Rev Cancer* **13**:246-257.
5. **Barry ER, Camargo FD.** 2013. The Hippo superhighway: signaling crossroads converging on the Hippo/Yap pathway in stem cells and development. *Curr Opin Cell Biol* **25**:247-253.
6. **Kodaka M, Hata Y.** 2014. The mammalian Hippo pathway: regulation and function of YAP1 and TAZ. *Cell Mol Life Sci.* in press

本特集の読み方

「はじめに」の項に記載したように、本特集は、系統だった教科書を目指していない。執筆をお引き受けくださった先生には、自由に思いのままに原稿を作成して頂き、Hippo pathway 研究に対する各先生の思い入れを伝えて頂きたいと考えたからだ。その結果、お寄せ頂いた原稿を拝見すると、Hippo pathway 入門コースというよりは、中級者向きの内容になっている。Hippo pathway に馴染みのない先生に関心をもって頂くのが狙いであるので、本特集の読み方について一言触れたい。

Hippo pathway について知識のある方には、何も申し上げることはない。自由にお読み頂きたい。本特集で初めて Hippo pathway に触れる先生には、まず、登場する分子の名前の多さにたじろがないでほしいとお願いしたい。ショウジョウバエについては、とりあえず、Hippo と Warts と Yorkie の3つを心にとめて頂けば十分だ。Hippo と Warts はキナーゼで、Yorkie は転写共役因子だ。ヒトの MST、LATS はそれぞれ Hippo と Warts に対応している。残念ながらヒトでは、MST も LATS も2つあって複雑になる。同じように Yorkie に対応して YAP1 と TAZ の2つがある。これだけ頭に入れたならば、次には、Hippo が Warts を活性化し、Warts は Yorkie をリン酸化し、リン酸化された Yorkie は細胞核から細胞質に移行して分解されるという図式を把握してほしい。哺乳動物の MST、LATS、と YAP1/TAZ の関係も同じだ。つまり Hippo pathway は転写共役因子を負に制御する。これが canonical Hippo pathway である（挿絵参照）

さて、準備が整ったならば、各先生の臨床バックグラウンドに応じて疾病の項を最初に開かれて、Hippo pathway が医学的にいかに大事かを把握して頂きたい。癌に関しては、12章、13章で動物モデルが論じられ、発生の項の8章にも触れられている。より臨床に即した内容は11章に記載されている。ここでは中皮腫に焦点があてられている。肺癌、乳癌、脳腫瘍、大腸癌などでも Hippo pathway の破綻は高頻度に認められるが、本特集では取り上げきれなかった。血液系腫瘍における役割については研究が遅れている。10章を読むとこれから重要になると予想される。Hippo pathway 研究は癌以外の疾病の病態にも関係する。心臓関係の研究が進んでいる。14章と9章を参照してほしい。代謝疾患、神経疾患、免疫炎症疾患との関係も未開拓なだけに魅力的だ。15章、16章、18章をお読み頂きたい。17章では驚くべき内容が紹介されている。意外にも、Hippo pathway 研究が臨床応用に直接結びついたのは、癌治療でも再生医療でもなく、不妊治療のようだ。

Hippo pathway に関わる基礎研究の最近の焦点は、MST や LATS や YAP1/TAZ がいかにかに canonical Hippo pathway と異なる制御を受け、異なる働きをしているかを明らかにする点に移っている。1章では Hippo pathway の複雑な制御が細胞極性と関係づけられて説明されている。2章、3章、4章では、LATS 並びに関連分子 NDR が果たす YAP1/TAZ には関係しない機能が紹介されている。MST も同じく YAP1/TAZ の制御以外に多彩な働きをする。16章で扱われている内容は YAP1/TAZ とは直接関係がない。Hippo pathway は

Hippo、すなわち、ヒトでは MST にちなんで命名されているが、Hippo pathway の主役は Hippo ではなく YAP1/TAZ だと考える研究者も少なくない。本特集では Hippo pathway の範囲を広くとって LATS や MST 固有の機能も取り上げることにした。制御が規範から逸脱するならば、出力も逸脱する。YAP1/TAZ は転写共役因子だから、遺伝子転写制御が本来の役割だが、miRNA も制御する。5 章のテーマだ。6 章と 7 章は原点回帰でショウジョウバエの研究を紹介している。どちらも癌との関わりが深いので、臨床の先生にも興味を持って頂けるだろう。

このように手引きを作ってみても、やはり、複雑さは完全には回避できない。元々はすっきりした姿だった Hippo pathway も年を経てすっかり複雑になってしまった。今からフォローするのは容易でないかもしれない。だが、Hippo pathway は間違いなくヒトの多くの疾病の病態に関係している。目の前にいる患者さんの体の中で、Hippo pathway は、あるいは正常に機能して恒常性維持に貢献し、あるいは機能不全に陥って病気を引き起こしている。最初のとっつきにくさを乗り越えて、Hippo pathway に関心を持って頂くと、思いがけない発見につながるのではないかな。本特集を活用して頂きたい。