

氏名	たて いわ かつ のり 立 岩 勝 規
学位(専攻分野)	博 士 (生命科学)
学位記番号	生 博 第 119 号
学位授与の日付	平 成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	生 命 科 学 研 究 科 高 次 生 命 科 学 専 攻
学位論文題目	三量体 G タンパク質 G12 ファミリーの新規結合タンパク質 Socius の機能解析
論文調査委員	(主 査) 教 授 根 岸 学 教 授 垣 塚 彰 教 授 小 堤 保 則

論 文 内 容 の 要 旨

三量体 G 蛋白質は、 α , β , γ の 3 つのサブユニットからなり、細胞膜上に存在する G 蛋白質共役型受容体により活性化され、特異的なエフェクターを介して、様々な生理作用の発現に寄与する重要な情報伝達分子である。三量体 G 蛋白質は α サブユニットの相同性とその機能から、Gs, Gi, Gq, G12 の 4 つのサブファミリーに分かれ、それらは特異的なエフェクターを介して異なる情報伝達を行う。これらの中で G12 ファミリーは最も新しく見いだされたファミリーであり、そのエフェクターは低分子量 G 蛋白質 Rho の活性化分子、RGS-Rho-GEF であることが明らかにされた。そして、Rho を活性化して、ストレスファイバー形成、神経突起退縮など、様々な細胞機能を発揮する。通常、G12 ファミリーは、リゾフォスファチジン酸受容体、トロンビン受容体、プロスタグランジン EP3 受容体などの刺激により活性化される。

一方、低分子量 G 蛋白質 Rho ファミリーの中に、Rnd (Rnd1, Rnd2, Rnd3) サブファミリーという G 蛋白質が存在し、その中で、Rnd1 は Rho のシグナルを抑制する機能があることが知られている。以前、申請者の所属する研究室において、Rnd サブファミリーに結合する新規な分子として Socius が同定された。Socius は C 末端側に UBX ドメインを持ち、そこで Rnd1 に結合して Rho 活性化によりできるストレスファイバー形成を抑制することが明らかにされていた。

本研究は、Socius の結合分子とその機能をさらに解析し、Socius がその N 末端領域で三量体 G 蛋白質 G12 ファミリーの α サブユニットに結合することを見いだした。また、Socius は G12 ファミリーに直接結合して、G12 ファミリーを活性化し、Rho を活性化した。また、この Socius による Rho の活性化は、GPCR による G12 ファミリーを介した活性化に依存しなかった。現在までに、三量体 G 蛋白質 G12 ファミリーを活性化するものとして、GPCR シグナル以外は知られておらず、Socius による G12 ファミリーの活性化は GPCR によらない、全く新しい活性化分子であることがわかった。

以上の研究から、Socius はその N 末端領域で三量体 G 蛋白質 G12 ファミリーに結合して Rho を活性化する一方で、C 末端側の UBX ドメインで Rnd1 に結合し、Rho シグナル抑制作用を発揮するという、異なる分子内領域を介して Rho の活性を正と負に調節する極めて特異な分子であることが明らかにされた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、以前、Rho ファミリー G 蛋白質の 1 つのサブファミリーである Rnd サブファミリーに結合する分子として同定されていた Socius が三量体 G 蛋白質 G12 ファミリーの α サブユニットに結合し、G12 ファミリーを活性化して Rho を活性化する分子であることを明らかにした研究である。

三量体 G 蛋白質 G12 ファミリーは RGS-RhoGEF をエフェクターとし、Rho を活性することにより様々な細胞機能を発揮する。また、様々な GPCR 刺激により G12 ファミリーは活性化される。本研究は、GPCR 以外の経路として、Rnd に結合する分子として同定されていた Socius が G12 ファミリーに直接結合し、活性化することにより Rho を活性化することを明らかにしたものである。今まで活性化シグナルとして GPCR しか知られていなかった G12 ファミリーの全く新しい

活性化分子を見いだしたことは、三量体G 蛋白質の活性化機構として新たなシステムの存在を示したことであり、本研究は三量体 G 蛋白質のシグナル伝達機構の全体像の解明に大きく寄与するものであると考えられる。

よって、本論文は博士（生命科学）の学位論文として価値あるものと認めた。さらに、平成19年1月25日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。