

氏 名	こ じま やすし 小 島 康
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1940 号
学位授与の日付	平 成 19 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Suppression of tubulin polymerization by the LKB1-MARK signaling (LKB1-MARKシグナリングによるチューブリン重合の抑制)

論文調査委員	(主 査) 教 授 野 田 亮 教 授 藤 田 潤 教 授 野 間 昭 典
--------	--

論 文 内 容 の 要 旨

LKB1 遺伝子は、セリン・スレオニンキナーゼをコードする癌抑制遺伝子である。生殖細胞系列での *LKB1* 遺伝子変異は、悪性腫瘍を高頻度で発症する Peutz-Jeghers 症候群の原因となる。散発性の *LKB1* 遺伝子変異も、さまざまな臨床悪性腫瘍検体で認められている。また *Lkb1*^{+/-}ヘテロノックアウトマウスでは、胃腸管過誤腫、肝細胞癌を高頻度で発症する。近年の生化学的解析から、LKB1 が 6 種のセリン・スレオニンキナーゼ (MARK1/2/3/4, SAD-A/-B) を介して、微小管を制御する可能性が示唆されていた。本研究では、LKB1 による微小管動態制御を検討した。

まず *in vitro* で、LKB1 は MARK2 の活性制御部位をリン酸化して、MARK2 の活性を上昇させることを確認した。次に LKB1 が MARK2 を介して微小管結合蛋白質タウのリン酸化を促進して、その結果、微小管形成速度が有意に低下することを示した。次に細胞レベルで、LKB1 が微小管動態に及ぼす効果を検討した。*Lkb1* 欠損マウス線維芽細胞株において、野生型 LKB1 や野生型 MARK2 を強制発現させると微小管形成速度が低下した。逆にキナーゼ活性欠損変異型 LKB1 は、微小管形成速度が亢進した。また RNA 干渉法を用いて、LKB1 発現を抑制したヒト肝芽腫細胞株 HepG2 では、微小管形成速度の亢進が認められた。次に詳細な分子メカニズムの検討を目的として、LKB1 とタウを *Lkb1* 欠損マウス線維芽細胞株に共発現させた。すると LKB1 活性がタウ蛋白質のプロテアソーム依存性分解を促進した。MARK2 とタウの共発現でも同様なタウ分解の促進を認めた。また MARK2 によるリン酸化を受けられなくした変異型タウは、プロテアソームによる分解に対して抵抗性を示した。

以上の結果から、LKB1 が微小管形成を抑制し、また微小管結合蛋白質タウのプロテアソーム依存性分解を促進することを示した。

論文審査の結果の要旨

LKB1 遺伝子は、セリン・スレオニンキナーゼをコードする癌抑制遺伝子である。本研究では、*LKB1* による微小管動態制御を検討した。

まず *in vitro* で、*LKB1* はセリン・スレオニンキナーゼ MARK2 の活性を上昇させることを確認した。次に *LKB1* が MARK2 を介して微小管結合蛋白質タウのリン酸化を促進し、その結果、微小管形成速度が有意に低下することを示した。次に細胞レベルで、*LKB1* が微小管に及ぼす効果を検討した。*Lkb1* 欠損マウス線維芽細胞株において、*LKB1* や MARK2 を強制発現させると微小管形成速度が低下した。逆に *LKB1* 発現を抑制したヒト肝芽腫細胞株 HepG2 では、微小管形成速度の亢進が認められた。また *LKB1* と微小管結合蛋白質タウを *Lkb1* 欠損マウス線維芽細胞株に共発現させると、*LKB1* がタウのプロテアソーム依存性分解を促進することも示した。以上の結果から、*LKB1* は微小管形成を抑制し、また微小管結合蛋白質タウのプロテアソーム依存性分解を促進することを示した。

以上の研究は *LKB1* の生理機能の解明に貢献し、癌抑制遺伝子の研究に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成19年7月20日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。