

氏 名	やまぐち よしあき 山 口 賀 章
学 位 の 種 類	博 士 (生命科学)
学 位 記 番 号	生 博 第 16 号
学位授与の日付	平成 16 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 学 研 究 科 高 次 生 命 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	三量体Gタンパク質G12ファミリーの機能及びシグナル伝達に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 根 岸 学 教 授 西 田 栄 介 教 授 上 村 匡

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蛋白質の活性化分子、RGL-Rho-GEFであることが明らかにされた。しかし、G12ファミリーはRho活性化以外に様々な生理作用を発揮することが知られている。本研究はG12ファミリーの多彩な生理作用の分子的基盤を明らかにするため、G12ファミリーの新たなエフェクターを見いだしたこと、受容体によるG12ファミリーの巧みな活性化制御機構を解明したものである。

第一章では、G12ファミリーの新規エフェクターを見いだすため、常時活性型G α 12に結合する分子を酵母のtwo-hybrid法を用いてラット脳のcDNAライブラリーをスクリーニングし、セリン・スレオニンプロテインフォスファターゼ(PP5)がG12の特異的なエフェクターであることを見いだした。PP5はN末端にTPRドメインを、C末端側にフォスファターゼドメインを持ち、G α 12ファミリーはTPRドメインに結合した。PP5は通常細胞質に存在するが、G12ファミリーはPP5を細胞質から細胞膜に移行させ、直接活性化した。三量体G蛋白質のエフェクターとしては様々な分子が見いだされているが、フォスファターゼがエフェクターであるのはこれが初めての発見である。

第二章で、G12ファミリーは2種類のG蛋白質、G12とG13よりなるが、G12ファミリーに共役する受容体によるG12とG13の選択的な共役機構を解析した。受容体と三量体G蛋白質との共役の特異性は α サブユニットのC末端の配列が極めて重要であることが知られているが、G α 12とG α 13のC末端はほとんど同じである。G α 12とG α 13の大きな違いはN末端の配列である。PP5のTPRドメインがG12ファミリーの活性型に特異的に結合する性質を利用して、受容体によるG12ファミリーの活性化をはかる方法を開発した。それにより、LPA受容体はG13を、thrombin受容体はG12を特異的に活性化し、この特異性はN末端で決まることを、キメラG蛋白質を用いて明らかにした。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、三量体G蛋白質、G12ファミリーのエフェクターとして、セリン・スレオニンプロテインフォスファターゼ、PP5を見だし、G12ファミリーがPP5に直接結合し活性化することを明らかにし、三量体G蛋白質のエフェクターとしてフォスファターゼの存在を初めて明らかにした。

また、PP5のTPRドメインを用いて、受容体によるG12ファミリーの活性化を測定する方法を開発し、G12ファミリーに共役する受容体はG12とG13に選択的に共役し、この特異性がG α 12ファミリーのN末端側で決定されていることを明らかにした。このことから、受容体とG蛋白質との共役が細胞膜上の空間的に異なる場で行われることが示唆され、本研究

は、ホルモンや神経伝達物質などの細胞内への情報伝達機構の特性の解明に大きく寄与するものである。

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。

更に、平成16年1月27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。