

(論文内容の要旨)

ERK MAP キナーゼ経路は血清、インスリン、EGF、PDGFなどの多くの増殖刺激や発癌プロモーターTPAなどの刺激により活性化し、Elk1などの転写因子のリン酸化を介して下流の遺伝子発現を調節し、細胞増殖、細胞分化、アポトーシスなどの現象に関与する。PI3 キナーゼ経路はインスリンや栄養素などへの細胞応答や細胞増殖、生存維持に関わる重要な細胞内シグナル伝達経路である。PI3 キナーゼの活性化によって細胞膜へリクルートされた Akt が様々な細胞機能に関わる多くの基質をリン酸化しその機能を制御している。ERK 経路と PI3 キナーゼ/Akt 経路は、ともに細胞増殖や生存維持など多くの細胞現象を制御するが、これらの経路間の相互作用についてはまだ詳しくわかっていなかった。申請者は本研究で、ERK 経路と PI3 キナーゼ経路の相互作用について解析した。まず申請者は、センタウリン α_1 を介して PI3 キナーゼの活性化が ERK 経路の活性化を誘導することを明らかにした。センタウリン α_1 は C 端に 2 つの PH ドメインを、N 端に Zn フィンガードドメインをもち、ARF6 に対する GAP 活性を持つことが示されていたが、生体内での機能は明らかとなっていなかった。まず、COS-7 細胞にセンタウリン α_1 を過剰発現させたところ ERK が特異的に活性化した。一方、細胞膜への移行を阻害したセンタウリン α_1 の変異体の過剰発現では ERK は活性化しなかった。PI3 キナーゼ阻害剤の存在下ではセンタウリン α_1 の過剰発現による ERK の活性化が抑制され、センタウリン α_1 の細胞膜への移行も阻害された。よって ERK の活性化には PI3 キナーゼの活性化とセンタウリン α_1 の細胞膜への移行が必要であることが示された。次に、ERK 経路の活性化が PI3 キナーゼ経路の活性化に及ぼす影響について検討した。NIH-3T3 細胞を MEK の阻害剤存在下で成長因子で刺激すると Akt のリン酸化が亢進し、ERK 経路の活性化が Akt のリン酸化を抑制する可能性が示唆された。PI3 キナーゼ阻害剤存在下で Akt のリン酸化亢進が阻害されたので Akt のリン酸化の ERK 経路による調節に PI3 キナーゼが関与することが明らかになった。また、MEK の阻害剤存在下では FGF 刺激による Ras の活性化や Akt のリン酸化が亢進した。以上の結果は ERK 経路の活性化が Ras を介して PI3 キナーゼ/Akt 経路の活性化を抑制する可能性を示唆する。本研究により PI3 キナーゼの活性化が ERK 経路の活性化を導くこと、また ERK の活性化が PI3 キナーゼ/Akt 経路を抑制することが明らかになった。細胞内では様々なシグナル伝達経路が相互作用し、その活性の強さや活性の時期、持続する時間をお互いに調整しあっていると考えられ、この相互作用によって刺激に応じた適切な細胞応答を正確に導くことができると考えられる。

(論文審査の結果の要旨)

ERK MAP キナーゼ経路と PI3 キナーゼ経路はともに細胞内の重要なシグナル伝達経路として知られているが、その経路間の相互作用の詳細については明らかとなっていなかった。申請者は本研究において、PI3 キナーゼの活性化が ERK 経路の活性化を導くこと、また ERK 経路の活性化が PI3 キナーゼ/Akt 経路の活性化を抑制することを明らかにした。シグナル伝達経路間では一方が他方を活性化したり抑制したりすることで、その活性の強さや時期、活性の持続する時間を調節し細胞に入った刺激に応じた適切な細胞応答を導いていると考えられているが、本研究は細胞内で起こっているクロストークの具体的な現象を示したものとして重要な意味を持つ。情報伝達ネットワークの全容の解明の糸口となるものである。

申請者はさらに、センタウリン α_1 が細胞膜へ移行し Ras が活性化され ERK の活性化が起こることを示した。このことによってセンタウリン α_1 が ERK 経路を活性化させる新規のタンパク質分子であることが明らかになった。センタウリン α_1 は生体内での働きが明らかになっていなかったが、本研究は新たな機能を解明したものである。センタウリン α_1 の機能についての今後の解析を進めることに本論文は貢献するものである。

以上のように、本論文で述べられた成果は非常に重要であり、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 20 年 12 月 15 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。