

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 福嶋 俊明

インスリン成長因子(IGF)は、多くの細胞の増殖や分化を誘導する活性を有し、*in vivo*系では動物の成長に必須なホルモンである。IGFの特徴の一つは、その生理活性が他のホルモンや成長因子によって増強される点である。ラット甲状腺細胞 FRTL-5 は、甲状腺刺激ホルモン等によって cAMP シグナル伝達系をあらかじめ長時間活性化(cAMP 前処理)すると、IGF の細胞増殖活性が増強されることが見出されており、IGF シグナルの増強機構を明らかにするためには、格好の細胞モデルと考えられている。そこで、本論文は、FRTL-5 細胞を用いて、cAMP 前処理に応答して起こる IGF の増殖誘導活性の増強の分子機構を、チロシンリン酸化タンパク質を介して形成されるシグナル複合体の機能の観点から明らかにしたもので、序章、本論が 4 章、そして、総合討論からなる。

まず、序章では、本研究の背景および意義を概説し、本研究の目的と本論文の構成について述べている。

G1 期から S 期への細胞周期進行には、cyclin D、E の増加と p27^{Kip1} など抑制因子の減少による、cyclin-dependent kinase (CDK) の活性化が必須であることが知られている。そこで、第一章では、cAMP 前処理後 IGF-I で刺激した際に、これらの細胞周期制御因子の量や活性がどう調節されるか解析している。その結果、cyclin D1、E の IGF-I 依存的な増加と p27^{Kip1} の IGF-I 依存的な減少が、cAMP 前処理によって促進され、これらの変動によって CDK が相乗的に活性化、細胞周期が S 期へ進行することが明らかとなった。

FRTL-5 細胞を用いたこれまでの研究で、cAMP 長時間刺激に応答して PI 3-kinase (PI3K) が活性化され、この活性化が cAMP 前処理によって起こる IGF-I の増殖誘導活性の増強に重要な役割を果たしていることが明らかにされている。そこで、第二章では、この PI3K 活性化機構を明らかにするために、cAMP 刺激に応答してチロシンリン酸化され PI3K に結合する新規シグナル分子、p125 の同定を行った。その結果、p125 は、膜局在に重要な PH ドメインや多数のチロシンリン酸化モチーフを有する新規シグナル分子 (AU041783) で、PI3K の SH2 ドメインが結合するモチーフを有していることが明らかとなった。また、PI3K 阻害剤を用いた解析から、cAMP 長時間刺激によって活性化される PI3K は、cyclin D1 の発現を翻訳段階で促進することを見出した。

FRTL-5 細胞では、cAMP 前処理によって、IGF-I 受容体キナーゼ基質のひとつ、IRS-2 の IGF-I 依存性チロシンリン酸化が増強されることがわかっており、第三章では、IRS-2 のチロシンリン酸化増強機構とその生理的意義について検討して

いる。その結果、IRS-2は、cAMP経路の長時間刺激に応答して、セリンリン酸化される、更に、ユビキチンリガーゼ Nedd4 など複数のタンパク質と相互作用し、これらの修飾により、IRS-2は、より IGF-I 受容体にチロシンリン酸化されるようになることを発見した。IRS-2 のチロシンリン酸化の増強は、チロシンリン酸化された IRS-2 と相互作用している PI3K の活性化の増強を誘導するが、この PI3K 活性化は、cyclin D1 mRNA の増加、そして、p27^{Kip1} のユビキチン化による分解促進に必須であることが明らかとなった。

第四章では、IGF-I受容体と相互作用するPI3Kの役割について解析している。まず、IGF-I刺激によるIRSのチロシンリン酸化は一過的であるが、IGF-I受容体のチロシンリン酸化はG1期にわたって持続することを見出した。この際、チロシンリン酸化したIGF-I受容体にPI3Kが直接結合し、IGF-Iに依存した長期のPI3K経路の活性化を引き起こす。このPI3Kの活性化により、G1後期のcyclin D1のレベルが維持され、S期への細胞周期進行が可能になることが明らかとなった。

総合討論では、それぞれのチロシンリン酸化タンパク質を介して形成されるPI3Kを含むシグナル複合体の形成機構、特徴や生理的意義について考察している。

このように、本研究では、p125、IRS-2、IGF-I受容体という異なるチロシンリン酸化タンパク質がPI3Kを含むシグナル分子複合体を形成し、これらが連携して機能することによりcAMPシグナルとIGFシグナルの合流による細胞周期進行が可能となる、という新しい機構をはじめて明らかにしたもので、学術上・応用上貢献するところが少なくない。よって、審査委員一同は、本論文が博士（農学）の学位として価値あるものと認めた。