

論文審査の結果の要旨

氏名 韓美英

本研究は、多様な細胞内シグナル伝達で中心的な役割を果たすERK/MAP キナーゼの基質を網羅的に同定し、得られた新規ERK 基質のリン酸化制御を解明することを試みたものであり、下記の結果を得ている。

IMAC によるリン酸化タンパク質の濃縮法、及び蛍光標識二次元ディファレンスゲル電気泳動(2D-DIGE)技術を組み合わせることにより、ERK 経路に位置するリン酸化タンパク質を同定した結果、ERK1/2 やRSK2 などの既知のERK 経路構成因子を除いた24 種類は新規ERK 基質候補と考えられた。二次元イムノブロットやバイオインフォマティクスによる解析結果を考慮して11 種類を選択し、GST 融合タンパク質を調製したところ、10 種類はERK によりin vitro でリン酸化されることが判明された。この中で一番強くリン酸化されたEPLIN(epithelial protein lost in neoplasm)はアクチン架橋タンパク質の一つであり、多くのヒト癌細胞で発現レベルが低下していることが知られていた。

EPLINのさらなる解析の結果、i) ERK はEPLIN の3 ヶ所のセリン残基をin vitro, in vivo でリン酸化し、ii) ERK によるリン酸化はEPLIN のC 末端側でのアクチン結

合能を低下させ、iii) 静止期にストレスファイバーに局在するEPLIN はERK によるリン酸化に伴ってラッフル膜へ移行し、iv) ERK リン酸化部位のアラニン変異体を発現させると野生型のEPLINに比べてPDGF 刺激によるストレスファイバーの消失、ラッフル膜形成、細胞運動性の上昇が抑制される、等が明らかとなった。従ってERK はEPLIN をリン酸化することによってアクチン骨格系と細胞運動を制御すると考えられた。

以上、本研究ではERK/MAP キナーゼによるアクチン架橋タンパク質EPLIN のリン酸化を介した細胞運動制御を明らかにし、ERK の細胞運動での研究進展の端緒となり得るものであり、博士(生命科学)の学位を授与できると認める。