

論文の内容の要旨

論文題目 TGF- β シグナル抑制因子 c-Ski の機能解析

氏名 永田 基子

Transforming Growth Factor- β (TGF- β) はアクチビンや BMP とともに TGF- β スーパーファミリーを形成する生理活性物質であり、細胞膜上の Type I と Type II のセリン・スレオニンキナーゼ型受容体を活性化し、Smad を介してシグナルを伝達する。TGF- β の作用は多岐に渡り、おもに細胞増殖抑制因子としての機能が大きい。標的細胞の種類・状態・微小環境などにより細胞応答が異なる。したがって、そのシグナル伝達機構を理解することは、それらの疾病の解明および克服につながる可能性があると考えられる。このシグナルを負に調節する機構のひとつとして、核内で、標的遺伝子の転写調節に関与する c-Ski がコリプレッサーとして機能していることが明らかとなっている。c-Ski は、形質転換、足場非依存的増殖、および筋分化を誘導する一方、Smad 複合体と直接結合して TGF- β シグナルを抑制している。c-Ski は、おもに核に局在し、転写共役因子として核で機能していると考えられているが、最近になって転移性の悪性黒色腫や食道癌などいくつかの腫瘍細胞においては高発現が認められ、核だけでなく、細胞質にも存在していることが報告された。細胞質局在 c-Ski は細胞質において Smad と結合することによって、TGF- β シグナルを抑制していると考えられている。したがって、細胞質局在 c-Ski の TGF- β シグナル抑制作用を明らかにすることで、c-Ski の TGF- β シグナル抑制作用と核内における他の標的遺伝子の作用を区別できると考えられる。そこで、今回、本研究において細胞質局在 c-Ski の機能を解析することを目的として、c-Ski の核移行シグナル (Nuclear Localization Signal ; NLS) を同定し、その変異体、c-Ski NLSmut を作製し解析に用いた。本変異体を用いることにより、細胞質局在 c-Ski は核内 c-Ski とその性質および細胞機能の制御機構が異なっていることを見出した。また、c-Ski の細胞内局在の制御機構にプロテアソーム依存的に調節されている過程が含まれていることを新たに見出した (第 1 章)。

c-Ski のリン酸化については、これまでに C 末端領域に推定リン酸化部位があること、および細胞周期依存的にリン酸化されることなどが報告されている。また、c-Ski ファミリーのうち、リン酸化が示唆されているのは c-Ski のみであり、構造的な違いが、各分子の特性および機能にどのように貢献しているかはこれまでに明らかとなっていない。また、今回 c-Ski の細胞内局在制御機構を解析する過程で、c-Ski のリン酸化との関連が示唆された。そこで、今回 c-Ski のリン酸化部位を同定し、リン酸化と c-Ski の局在および特性・機能に与える影響について検討した (第 2 章)。