

論文審査の結果の要旨

氏名 山崎 孔輔

細胞間情報伝達物質であるサイトカインのうち、IL-1 は炎症反応や感染防御などの免疫反応において重要な役割を果たし、また一方でその過剰発現は癌の悪性化に寄与していることが知られている。そのため、IL-1 のシグナル伝達機構に関する知見は免疫疾患や癌に対する治療薬の開発に大きく貢献すると考えられる。

細胞膜上に発現している IL-1 受容体に IL-1 が結合することにより細胞内でシグナル伝達が誘導され、活性化された転写因子 NF- κ B によって、サイトカインやケモカインが発現誘導される。そのシグナル伝達において、ユビキチンリガーゼ活性(E3 活性)を有する RING ドメインを持つアダプター分子 TRAF6 が重要な役割をしており、ユビキチン結合酵素(E2)である Ubc13 を介して近傍のたんぱく質を K63 型ポリユビキチン化する。この K63 型ポリユビキチン鎖はプロテアソーム分解の標的ではなく、シグナル分子が複合体形成するための足場になると考えられており、下流のリン酸化酵素である TAK1/TAB2 複合体がポリユビキチン鎖を介して TRAF6 と結合し、この結合により活性化した TAK1 が NF- κ B の活性化を促すことが報告されている。一方、TRAF6 の下流に位置するリン酸化酵素である MEKK3 も TAK1 と同様に IL-1 シグナルに関与する。しかしながら、TAK1 と MEKK3 の両者は IL-1 シグナルに深く関与するにも関わらず、これらの活性化機構や両者の関係性については未解明な点が多い。本研究では、TRAF6 の下流に位置する 2 つのリン酸化酵素(TAK1 と MEKK3)の活性化機構の解析を中心として進めた結果、TRAF6 による NF- κ B 活性化の二相性制御機構が明らかになった。

本研究では、TRAF6 の E3 活性に着目し、新規な基質分子として TAK1 を同定し、IL-1 シグナル依存的に TAK1 が TRAF6(E3)と Ubc13(E2)により、K63 型ポリユビキチン化を受けることを発見した。そして、この TAK1 のポリユビキチン化部位として 209 番目のリジンと同定し、その変異体を用いることで、TAK1 のポリユビキチン化が TAK1 の活性化に必要であることを見出した。さらに本研究において、TAK1 の活性化に必要な分子の同定を試みたところ、MEKK3 が TAK1 の活性化に必要な分子であることを発見し、TRAF6、TAK1、MEKK3 の 3 分子が IL-1 シグナル依存的な複合体を形成す

ることを示した。TAK1 のポリユビキチン化が起こらない状況ではこの複合体が形成されないため、リン酸化酵素である TAK1 自身が K63 型ポリユビキチン化を受けることで、シグナル複合体形成を促し、自身を活性化させているという新しいシグナル制御機構を明らかにした。

上述した TAK1 のポリユビキチン化を介する経路は TRAF6 の RING ドメインを必要とするが (RING 経路)、我々は以前に TRAF6 の Zinc ドメインから生じる NF- κ B 活性化経路 (Zinc 経路) が存在することを明らかにした (*EMBO J.* **20**, 1271-1280, 2001)。本研究では、この Zinc 経路の詳細な解析を試みたところ、Zinc 経路は RING 経路より時間的に遅れて NF- κ B を活性化することが明らかになり、Zinc 経路は RING 経路と機構的にだけでなく時間的にも異なる NF- κ B 活性化経路であることを示した。さらに、NF- κ B 標的遺伝子の中には、その発現が Zinc 経路に高く依存している群 (TNF α , CCL2, CXCL10) と依存性の低い群 (IL-6, IRF1) を存在する事を示し、Zinc 経路の生理的な役割を明らかにした。

上記の結果をもとに、『TRAF6 が下流の分子群を巧妙に操作する指揮者としての役割を果たすことで、IL-1 シグナルにおける炎症反応や免疫応答を精密に制御する』という TRAF6 による二相性 NF- κ B 活性化モデルを提唱した。

なお、本論文は、合田仁、金山敦宏、宮本有正、櫻井宏明、山本雅裕、審良静男、林秀俊、Bing Su、井上純一郎との共同研究であるが、論文提出者が主体となって検証したもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士 (生命科学) の学位を授与できると認める。