

東北大学大学院歯学研究科 インターフェイス口腔健康科学 第44回学術フォーラム *Forum for Interface Oral Health Science*

タンパク分解からみた細胞周期制御

中山 啓子 先生

東北大学大学院医学系研究科 教授

平成21年5月28日(木) 17:00~18:00
歯学研究科B1講義室 (実習講義棟 1階)

細胞の増殖は、CDK(cyclin dependent kinase)がアクセル役として機能している。このタンパク質はリン酸化酵素であり、pRb(網膜芽細胞腫原因遺伝子産物)をはじめとするDNA複製や染色体・細胞質分裂を制御するタンパク質をリン酸化する。そしてその名のとおりサイクリン依存的にその活性が制御されている。また、CDKインヒビターと呼ばれる一群のタンパク質は、CDKに直接結合しその活性を抑制しており、細胞増殖のブレーキ役といえる。

これらサイクリンやCDKインヒビターの存在量は、ユビキチン化によるタンパク質分解によって制御されていることがわかっている。そこで、ユビキチン化が細胞の増殖そして個体発生に果たす役割を調べるために、さまざまな細胞増殖関連分子のユビキチンを付加する酵素(ユビキチンリガーゼ・E3)として働いている Skp2及びFbw7の生理的機能について解析を行っている。

Skp2はCyclin E及びCDKインヒビターp27のユビキチンリガーゼである。Skp2ノックアウトマウスは、肝細胞・気管上皮・尿細管の細胞及び核が著しく肥大しており、染色体倍数性が異常に増加していた。また、胎児線維芽細胞は増殖能が低く、中心体の過剰複製を伴った細胞および核の肥大と過剰なアポトーシスが観察された。

一方、Cyclin E、Notch、c-Myc のユビキチンリガーゼとして報告されているFbxw7のノックアウトマウスは、胎生10.5日で血管形成不全で死亡する。そこでコンディショナルノックアウトマウスを作製し、さまざまな臓器での増殖・分化への影響を調べたところ、Fbxw7は、組織特異的に基質を選択し、また細胞増殖へ与える影響も様々であることが判明した。

これらのタンパク質の発がんに与える影響などについてもお話したい。

連絡先: 第44回モデレーター 笹野 泰之 (内線 8285)