

自己評価報告書

平成23年6月14日現在

機関番号：15401

研究種目：新学術領域研究

研究期間：2008～2012

課題番号：20117012

研究課題名（和文）活性酸素応答ホスファターゼに関連した細胞シグナル制御機構

研究課題名（英文）ROS-sensitive protein phosphatase and its signal transduction

研究代表者

鎌田 英明 (KAMATA HIDEAKI)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：10233925

研究分野：生化学

科研費の分科・細目：

キーワード：シグナル伝達・活性酸素・キナーゼ・ホスファターゼ・ユビキチン・プロテアソーム・NF- κ B

1. 研究計画の概要

本研究は活性酸素(ROS)のシグナル機能の解明を目的に、細胞制御における活性酸素応答ホスファターゼの機能と役割と、ROSの産生制御機構の解明をおこなう。具体的には、(1)腫瘍壊死因子(TNF α)によるROSの産生機構、(2)活性酸素応答ホスファターゼによる活性酸素シグナルからリン酸化シグナルへの変換機構、(3)ROSによるNF- κ Bと活性酸素応答ホスファターゼを介したタンパク質分解・遺伝子発現系の制御機構、(4)活性酸素シグナルの制御異常と疾患との関連について解析し、炎症や発癌における活性酸素シグナルの役割を解明する。

2. 研究の進捗状況

TNF α はI κ B α kinase β (IKK β)によるI κ B α のリン酸化と分解を介してNF- κ Bの活性化を誘導する一方で、NF- κ Bの活性化が阻害されるとROSの産生を誘導する。一方、紫外線(UV)照射などにより生じたストレスも細胞内でROSの産生を誘導する。我々はUV照射がリン酸化には非依存的なI κ B α の分解機構を明らかにした。この反応系ではIKK β はアダプタータンパク質として機能しており、核内での β TrCP-IKK β -I κ B α 複合体の形成がNF- κ Bの活性化に重要な役割をになうことが判明した。まず細胞内に酸化ストレスが負荷された状況下ではNF- κ BとI κ B α は核内に移行して β TrCP-IKK β 複合体に会合し、この複合体上でI κ B α はユビキチン化を受けて分解される。この結果により活性化されたNF- κ Bは抗アポトーシス遺伝子の発現を抑制することにより細胞死を亢進することが見いだされた。さらにTNF α により細胞内で産生されたROSも同

様の機構でNF- κ Bの活性化を誘導する事が判明した。一方、TNF α によるROSの産生機構にはミトコンドリアが関与しており、ミトコンドリアからのROSの産生を阻害するとROSに応答したホスファターゼの活性抑制が阻害されると同時に、タンパク質リン酸化を介した細胞応答も抑制されることを見いだした。IKK β のキナーゼ活性とアダプター機能を介してNF- κ Bの活性制御と、ROS感受性ホスファターゼのクロストークにより細胞応答が制御をされていると考えられた。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。
理由：酸化ストレスに応答したNF- κ B活性化の新規シグナル機構を解明し、ROSによるNF- κ Bと活性酸素応答ホスファターゼを介したタンパク質分解・遺伝子発現系の制御機構解明のための基盤的な研究成果をあげることができたと考えられる。

4. 今後の研究の推進方策

これまでの研究でROS感受性ホスファターゼとNF- κ Bのクロストークが細胞応答を制御すると同時に、NF- κ Bの活性はIKK β のキナーゼ活性とアダプター機能の両者を介して制御されることが判明した。炎症と発癌の関連におけるこのクロストーク機構の意義を解明するために、IKK β のノックアウトマウスに、キナーゼ依存性のシグナル伝達を介するIKK β 、およびアダプター機能のみを有するIKK β 変異体、さらにROS感受性ホスファターゼの代表であるMKP遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを作製する。さらにこのマウスでの炎症と発癌のモデル実験を遂行

する。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 13 件)

1. Yusuke Nakatsu, Hideyuki Sakoda, Akifumi Kushiya, Jun Zhang, Hiraku Ono, Midori Fujishiro, Takako Kikuchi, Toshiaki Fukushima, Masayasu Yoneda, Haruya Ohno, Nanao Horike, Machi Kanna, Yoshihiro Tsuchiya, Hideaki Kamata, Fusanori Nishimura, Toshiaki Isobe, Takehide Ogihara, Hideki Katagiri, Yoshitomo Oka, Shin-ichiro Takahashi, Hiroki Kurihara, Takafumi Uchida, and Tomoichiro Asano. Peptidyl-prolyl cis/trans isomerase NIMA-interacting 1 associates with IRS-1 and enhances insulin actions and adipogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 286; 20812-20822 (2011) 査読有り
2. Haruya Ohno, Yusuke Nakatsu, Hideyuki Sakoda, Akifumi Kushiya, Hiraku Ono, Midori Fujishiro, Yuichiro Otani, Hirofumi Okubo, Masayasu Yoneda, Toshiaki Fukushima, Yoshihiro Tsuchiya, Hideaki Kamata, Fusanori Nishimura, Hiroki Kurihara, Hideki Katagiri, Yoshitomo Oka, and Tomoichiro Asano. 4F2hc stabilizes GLUT1 protein and increases glucose transport activity. *American Journal of Physiology; Cell Physiology*, 300; 1047-1054 (2011) 査読有り
3. Yoshihiro Tsuchiya, Tomoichiro Asano, Keiko Nakayama, Tomohisa Kato Jr., Michael Karin, and Hideaki Kamata. IKK β is an adaptor protein for β -TrCP mediated I κ B α ubiquitination in UV-induced NF- κ B activation. *Molecular Cell*, 39; 570-582 (2010) 査読有り
4. Hideaki Kamata, Yoshihiro Tsuchiya, and Tomoichiro Asano. I κ B β is a positive and negative regulator of NF- κ B activity during inflammation. *Cell Research*, 20; 1178-1180 (2010) 査読有り

5. Yusuke Nakatsu, Hideyuki Sakoda, Akifumi Kushiya, Hiraku Ono, Midori Fujishiro, Nanao Horike, Masayasu Yoneda, Haruya Ohno, Yoshihiro Tsuchiya, Hideaki Kamata, Hidetoshi Tahara, Toshiaki Isobe, Fusanori Nishimura, Hideki Katagiri, Yoshitomo Oka, Toshiaki Fukushima, Shin-ichiro Takahashi, Hiroki Kurihara, Takafumi Uchida, and Tomoichiro Asano. Pin1 associates with and induces translocation of CRTC2 to the cytosol, thereby suppressing CRE transcriptional activity. *Journal of Biological Chemistry*, 285; 33018-33027 (2010) 査読有り

[学会発表] (計 15 件)

1. Yoshihiro Tsuchiya and Hideaki Kamata, IKK β act as an adaptor protein for I κ B α ubiquitination and degradation in UV-induced NF- κ B activation; possible involvement in the TNF signaling. 13th International TNF Conference, Awajishima, Japan, 2011. 5. 17
2. 鎌田英明, 土谷佳弘, 浅野知一郎 「NF- κ Bと活性酸素(ROS)シグナルに関連したタンパク質のリン酸化と分解による細胞応答」第33回日本分子生物学会・第83回日本生化学会合同大会, 神戸, 2010. 12. 9
3. 土谷佳弘, 浅野知一郎, 鎌田英明 「細胞内ストレスに応答した核内IKK β を介した新規NF- κ B活性化機構」第33回日本分子生物学会・第83回日本生化学会合同大会, 神戸, 2010. 12. 9
4. 鎌田英明, 土谷佳弘 「Nuclear IKK β acts as an adaptor protein for I κ B α degradation in UV-induced NF- κ B activation」第69回日本癌学会学術総会, シンポジウム, 大阪, 2010. 9. 24