

論文内容の要旨

申請者氏名 米倉 敏哉

mammalian Target Of Rapamycin (mTOR)は真核生物細胞のシグナル伝達において重要な役割を担うタンパク質キナーゼであり、栄養や増殖因子に応答して、細胞成長・増殖・代謝の制御など多様な機能を発揮する。mTORの興味深い特徴として、細胞内において制御サブユニットの異なる2種類の複合体、mTOR Complex 1(mTORC1)、mTORC2を形成することで異なる刺激に応答し、異なる基質をリン酸化することが知られている。mTORC1の制御メカニズムや細胞機能が次々と解明される一方で、mTORC2の機能・制御メカニズムは未だ未解明の点が多く、研究が遅れている。そこで申請者は、mTORC2制御サブユニットの分子機能の解析を通して、mTORC2の複合体機能とその制御メカニズムを解明することを目的に研究を行った。

申請者はmTORC1とmTORC2が、どちらもmTORを共通する触媒サブユニットとして持つにも関わらず、それぞれの複合体が異なる基質特異性を持つことに着目した。つまり、各複合体に特異的な制御サブユニットがそれぞれの複合体の基質特異性を決定しているはずである。本研究では、mTORC2制御サブユニットであるSin1がmTORC2基質と特異的に結合する、基質認識サブユニットとして機能することを明らかにした。さらに、Sin1の中でも生物種間で保存性の高いCRIMドメインがmTORC2基質と結合することを見出すとともに、mTORC1基質として知られるS6K1とは相互作用しないことを示した。このことから、Sin1とmTORC2基質間の相互作用は非常に特異性が高く、Sin1 CRIMがmTORC2の基質特異性を決定していることが強く示唆された。さらに構造生物学的観点からも研究を行い、Sin1 CRIMドメインの酸性ループが基質結合に関与することや、Sin1がmTORC2基質AktのキナーゼドメインのNローブに結合している可能性を示した。また興味深いことに、Sin1による基質結合は翻訳と同時に起こるAkt T450のリン酸化、増殖因子に応答して起こるAkt S473のリン酸化両方に必要であることを発見した。

Sin1が基質認識サブユニットとして機能するためには、Sin1がmTORC2に組み込まれる必要がある。申請者は、Sin1がmTORC2に組み込まれるために必要な領域の同定を試み、Sin1のN末端60アミノ酸がmTORC2サブユニットRictorと結合し、それに続く領域がmTORとの相互作用に必要であることを明らかとした。さらに、Sin1のC末端に存在するPHドメインが、増殖因子に応答したmTORC2の活性化に関与していることも見出した。

以上のように申請者は、mTORC2制御サブユニットSin1の機能を明らかにし、mTORC2の機能メカニズムや活性化メカニズムの一端を解明した。本研究で得られた知見は今後、更なるmTORC2研究の発展に結びつくと期待できる。

論文審査結果の要旨

申請者氏名 米倉 敏哉

PI3K 経路は細胞増殖の制御において中心的な役割を担っており、その異常は多くのがんで報告されている。本論文で着目している mTOR は PI3K 経路において細胞の増殖や成長の主要な調節因子であり、創薬のターゲットとしても注目を集めている。

mTOR が形成する複合体 mTORC2 は、がん遺伝子産物 Akt をリン酸化し活性化することで細胞増殖の制御に関わっている。加えて、前立腺がん発症モデルマウスにおいて mTORC2 を欠損させると、正常細胞に影響を与えず、腫瘍の発生を抑制することが報告されている。このことから、mTORC2 は有望な新規抗がん剤の標的と成り得るが、現在までに mTORC2 を特異的に阻害する化合物は報告されておらず、その開発基盤と成り得る mTORC2 の機能・制御機構についての情報も不足している。

申請者はこのような現状を打破すべく、mTORC2 制御サブユニットの機能解析を行い、mTORC2 サブユニット Sin1 が mTORC2 の基質認識サブユニットとして機能することを明らかとした。Sin1 が mTORC2 基質と特異的に結合することで mTORC2 の基質特異性が決定しており、また、Sin1 と mTORC2 基質との結合は、mTORC2 活性に必須である。近年、mTOR の立体構造が解明され、mTOR の活性部位へのアクセスが mTOR 複合体の活性制御において重要であることが示されている。従って、Sin1 が mTORC2 の基質認識サブユニットとして機能することの発見は、単純に mTORC2 の基質特異性および基質認識機構の解明だけでなく、mTORC2 の活性制御の解明にも寄与する有用な知見であるといえる。

また、申請者は Sin1 が基質認識サブユニットとして機能することに加え、Sin1 が mTORC2 に組み込まれるメカニズムについても明らかにし、さらに Sin1 の PH ドメインが mTORC2 の活性化に関与することも見出している。これらの知見から、Sin1 を中心とした mTORC2 の機能・制御メカニズムのモデルを打ち立て、今後の mTORC2 研究発展のための基盤を築いた。また本論文で明らかとなった、Sin1 による基質結合、Sin1 と mTORC2 の結合、Sin1 PH ドメインによる mTORC2 の活性化はそれぞれが mTORC2 標的薬の標的部位と成り得ることから、医療への貢献という観点からもその価値は非常に大きいと考えられる。

以上のように、本論文は mTORC2 制御サブユニットである Sin1 の機能を明らかにすることで、細胞増殖と関わりの深い mTORC2 の制御メカニズムの一端を明らかにした。本論文で明らかになった Sin1 に関する知見は、今後 mTORC2 の機能および制御メカニズムの更なる解明、並びに、mTORC2 標的薬の創出基盤として強く期待でき、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士（バイオサイエンス）の学位論文として価値あるものと認めた。