

平成24年度科学研究費助成事業（科学研究費補助金）実績報告書（研究実績報告書）

1. 機関番号

1	4	6	0	3
---	---	---	---	---

 2. 研究機関名 奈良先端科学技術大学院大学

3. 研究種目名 特別研究員奨励費 4. 研究期間 平成23年度～平成25年度

5. 課題番号

	2	3	・	5	1	6	3
--	---	---	---	---	---	---	---

6. 研究課題名 分裂酵母を用いた target of rapamycin 複合体 2 の活性制御機構解析

7. 研究代表者

研究者番号		研究代表者名	所属部局名	職名
5	0	ハタノ 秦野	トモユキ 智行	バイオサイエンス研究科 特別研究員 (DC1)

8. 研究分担者(所属研究機関名については、研究代表者の所属研究機関と異なる場合のみ記入すること。)

研究者番号		研究分担者名	所属研究機関名・部局名	職名

9. 研究実績の概要

下欄には、当該年度に実施した研究の成果について、その具体的内容、意義、重要性等を、交付申請書に記載した「研究の目的」、「研究実施計画」に照らし、600字～800字で、できるだけ分かりやすく記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

真核生物に広く保存された TOR 複合体 2 (TORC2) は分裂酵母においては、キナーゼ Tor1 と基質認識サブユニット Sin1、及び Ste20 および Wat1 より構成される。Wat1 は TORC2 の機能に必須の構成因子として知られ、酵母からヒトに至るまであらゆる真核生物に保存されている。採用者は Wat1 が Sin1 と Tor1 キナーゼのアンカーとして働き、Sin1 を Tor1 のキナーゼドメインに固定することを見出した。分裂酵母 TORC2 の基質としてはタンパク質キナーゼ Gad8 が知られているが、この Gad8 と Ste20 の融合タンパク質を作製することにより、Wat1 および Sin1 の機能がバイパスされることが判明した。Gad8 は Wat1 または Sin1 非存在下ではリン酸化を受けないが、融合タンパク質の Gad8 はこれらの構成因子非依存的にリン酸化されていた。さらに、Sin1-Wat1 の相互作用に重要なアミノ酸残基を Sin1 上に同定した。このアミノ酸残基は酵母からヒトに至るまであらゆる真核生物において保存されており、NMR 解析や二次構造予測の結果、 α -ヘリックスを形成することが示唆された。この Sin1 の α -ヘリックス内の残基に変異を導入することにより Wat1 との相互作用が著しく低下し、これらの変異型 Sin1 を発現する細胞においては、Gad8 のリン酸化が顕著に低下した。ヒト培養細胞を用いた解析により、分裂酵母において見出した Wat1 の機能がヒト TORC2 においても保存されることが示唆された。分裂酵母 TORC2 構成因子である Sin1 と Wat1 はヒトにおいても保存されており、それぞれ hSIN1、mLST8 と呼ばれるが、これらのタンパク質が相互作用することを確認した。さらに、分裂酵母において同定した Sin1 の Wat1 との相互作用に重要な領域は hSIN1 においても保存されており、この領域を削ると mLST8 との相互作用が著しく低下することも判明した。これらの発見は、癌などの疾病との関与が示唆されるヒト TORC2 経路の理解のみならず、未だ発見されていない TORC2 特異的な阻害剤の設計につながる重要な知見となり得る。

10. キーワード

(1) TOR	(2) Sin1	(3) mLST8	(4) Wat1
(5) 分裂酵母	(6) 癌	(7) 糖尿病	(8) TORC2

11. 現在までの達成度

下欄には、交付申請書に記載した「研究の目的」の達成度について、以下の区分により自己点検による評価を行い、その理由を簡潔に記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。
 <区分>①当初の計画以上に進展している。 ②おおむね順調に進展している。 ③やや遅れている。 ④遅れている。

(区分) ①当初の計画以上に進展している。
(理由) 当初予定されていた Rab エフェクターを用いた Ryh1 のグルコース応答の解析は完結し、新たに TORC2 の分子構築様式に関わる重要な知見が数多く見られたため。

12. 今後の研究の推進方策

本研究課題の今後の推進方策について簡潔に記述すること。研究計画の変更あるいは研究を遂行する上での問題点があれば、その対応策なども記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

構造生物学的な解析が今後必要になると考えられる。共同研究者との精密な議論が今後必要になると考えられる。また、分裂酵母をモデルとして得られたこれまでの知見を、ヒト培養細胞やマウスを用いて解析する必要がある。既に着手しているヒト培養細胞の解析を充実させるとともに、マウスの個体を用いた実験が新たに必要となる。
--

13. 研究発表（平成24年度の研究成果）

※ 「13. 研究発表」欄及び「14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況」欄において記入欄が不足する場合には、適宜記入欄を挿入し、それによりページ数が増加した場合は、左端を糊付けすること。

〔雑誌論文〕 計 (0) 件 うち査読付論文 計 (0) 件

著者名	論文標題					
雑誌名	査読の有無	巻	発行年			最初と最後の頁
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)						

著者名	論文標題					
雑誌名	査読の有無	巻	発行年			最初と最後の頁
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)						

著者名	論文標題					
雑誌名	査読の有無	巻	発行年			最初と最後の頁
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)						

〔学会発表〕計（ 0 ）件 うち招待講演 計（0）件

発表者名	発表標題	
学会等名	発表年月日	発表場所

〔図書〕計（ 0 ）件

著者名	出版社		
書名	発行年	総ページ数	

14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

〔出願〕計（ 0 ）件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別

〔取得〕計（ 0 ）件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別
				出願年月日	

15. 備考

※ 研究者又は所属研究機関が作成した研究内容又は研究成果に関するwebページがある場合は、URLを記載すること。

<http://bsw3.naist.jp/shiozaki/>