

論文内容の要旨

博士論文題目 シグナル伝達アダプター分子 **Sck/ShcB** の機能解析及び神経特異的遺伝子群の発現調節因子 **NRSF/REST** 遺伝子の発現調節機構の解析

申請者氏名 小島拓哉

第一部

増殖因子等の刺激により活性化された受容体型チロシンキナーゼを介したシグナル伝達経路は、細胞増殖、分化、生存といった様々な生命現象に深く関わる。このリン酸化チロシンを介したシグナル伝達経路において、他のシグナル伝達分子と受容体との橋渡しを担うアダプター分子 **Shc/ShcA** 分子は、その欠損マウス等の解析により、MAP kinase の活性化に深く関わりと共に、寿命といった現象に深く関与していることが明らかにされている。この **Shc** 分子は、同様の機能ドメイン領域から構成される **Sck/ShcB** 及び **N-Shc/ShcC** 分子とファミリーを形成する。ファミリー分子は、成体時にてその遺伝子発現に顕著な差を示し、脳及び末梢神経節において **Sck/ShcB** 及び **N-Shc/ShcC** 遺伝子がドミナントに発現することが見出された。このことから神経系細胞におけるシグナル伝達経路においてこの 2 分子が主なアダプター分子として機能することが示唆されたが、その機能に関しては、不明であった。

本研究では、未同定であった全長 **Sck/ShcB** 分子を同定し、増殖因子刺激により **Sck/ShcB** 分子が、低分子量 G タンパク質 **Rho** ファミリー分子を介したシグナル伝達経路において機能することを明らかにし、他のファミリー分子とは異なるアダプター分子の役割を明らかにした。

第二部

様々な遺伝子の異なる発現様式に基づき、固有の特性を持つ組織形成がなされる。**NRSE** は神経特異的に発現する遺伝子群のプロモーター領域において見出される、転写抑制エレメントであり、現在までに 20 種以上の遺伝子がこの配列により制御されていることが明らかになっている。この転写調節機構は、**NRSE** エレメントに 9 つの **Zinc finger** をもつ **NRSF/REST** 分子が結合し、**mSin3B-HDAC** 複合体を調節領域にリクルートすることによって生じることが明らかにされていた。

本研究では、この **NRSF/REST** 遺伝子の発現制御機構を解析し、**NRSE-NRSF/REST** を介した組織特異的な転写調節機構を明らかにする目的で行われた。その結果、**NRSF/REST** 遺伝子の発現調節は、神経系及び非神経系細胞間において若干の強弱が認められるものの、組織特異的転写調節機構にあっては **NRSF/REST** タンパク質に対する修飾が強く影響していることを明らかにした。

論文審査結果の要旨

申請者氏名 小島拓哉

本論文は、リン酸化チロシンを介したシグナル伝達経路においてアダプター分子として作用する Sck/ShcB 分子の機能解析を行ったものであり、以下に示した成果に基づきファミリー分子間での機能的な差異を明らかにすると共に、増殖因子刺激に伴う低分子量 G タンパク質活性化機構の新たな側面を明らかにしたものと考えられる。

- (1) 生体内における機能が不明であった理由として挙げられる、未同定であった完全長の Sck/ShcB 分子を、他のファミリー分子のゲノム構造と比較検討した結果から明らかにし、完全長の Sck/ShcB 分子が分子量 68kDa から成る単一アイソフォームであることを明らかにした。
- (2) この完全長の Sck/ShcB 分子は従来までに報告されていたフォームとは、増殖因子刺激に伴うチロシン残基におけるリン酸化といった点において有意な差が認められ、この完全長遺伝子を用いた実験により、MAP kinase の活性化に抑制的に作用するといった他のファミリー分子とは異なる機能を Sck/ShcB 分子がもつことを明らかにした。
- (3) Sck/ShcB 遺伝子を過剰発現させた培養細胞においては、糸状突起の亢進といったアクチン細胞骨格系に対する作用が明らかにされ、この骨格系における変化が低分子量 G タンパク質である Cdc42 分子を活性化することによって生じていることを明らかにした。
- (4) この増殖因子刺激に伴う、受容体型チロシンキナーゼと低分子量 G タンパク質を結ぶシグナル伝達経路において、Sck/ShcB 分子は、他のアダプター分子である Grb2 分子を含むシグナル伝達分子複合体を形成させることによって、他のファミリー分子とは異なる作用機構にて機能することを示唆する結果を、Cbl 及び Ack 分子との Sck/ShcB 分子との結合により明らかにした。

以上の成果から、本論文がシグナル伝達経路におけるアダプター分子の新しい機能的側面を示唆すると共に、シグナル伝達系の理解のうえで、複合体としての分子機能解析の重要性を示唆するものと考えられる。

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。