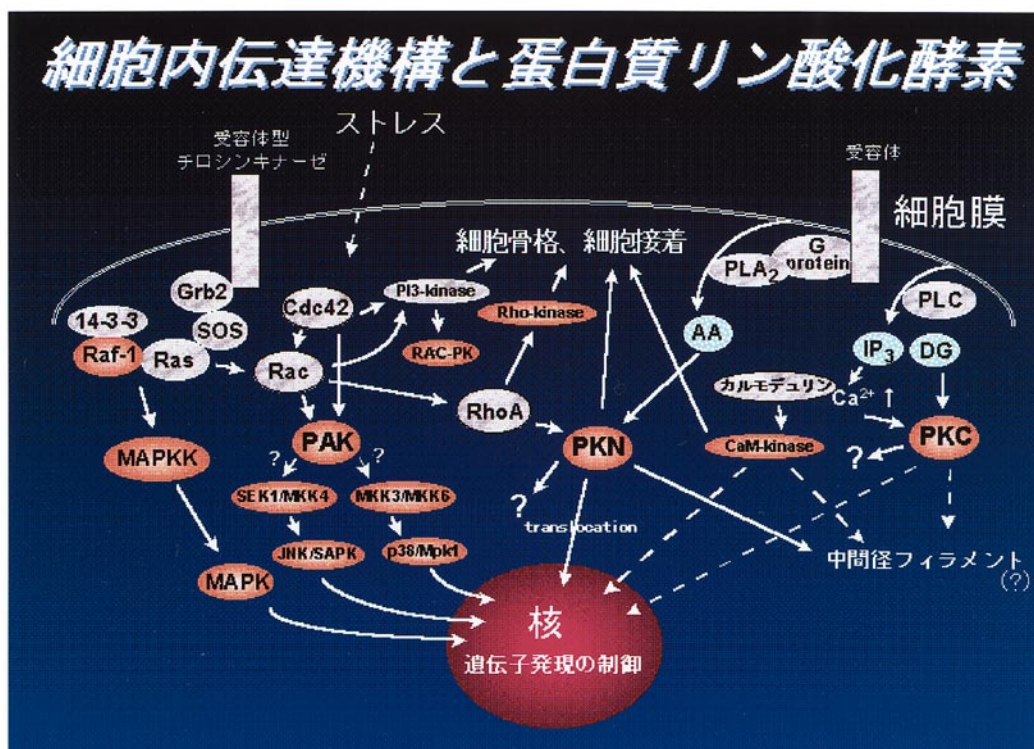


Signalling Network by Protein Kinases

蛋白質リン酸化酵素群の シグナリング・ネットワーク

プロジェクトリーダー 小 野 功 貴

神戸大学 バイオシグナル研究センター
教授



1. 研究の目的

高等生物においては、生命体を構成する細胞を単位とした外界細胞間および細胞内における情報の伝達が、その構造と機能の構築、発展、維持、消滅の制御に不可欠の役割を果たしており、また、細胞機能の調節に働く種々の情報伝達機構は互いに連関し、協調作用、拮抗作用などの多彩な相互関係により、生体細胞の動的機能を調節していることが解明され始めています。この細胞情報伝達機構の乱れは、結果的に癌を含む多くの疾患の直接的、間接的原因となっていることが、分子レベルで明らかになりつつあり、この機構の解明は、種々の病態の解明、治療にも大きく貢献するものと思われます。

本プロジェクトにおいては、この細胞情報伝達機構において中心的役割を担っている蛋白質リン酸化酵素を中心にその機構解明を目指すものであります。

蛋白質リン酸化酵素については、現在までに極めて多様な分子が知られていますが、本プロジェクトでは、このうちプロテインキナーゼC (PKC) および PKNについて解析を進めています。PKCについては、情報伝達機構におけるその重要性はすでに確立し、詳細な解析が進行中です。また、PKNについても最近、細胞外からのシグナルを細胞内に伝達する際のスイッチ分子としてその重要性が認識されている低分子GTP結合蛋白質の一つであるRhoの標的蛋白質の一つであることが示され、細胞骨格構築および細胞核機能のいずれにもその情報伝達を制御する分子であることが明らかにされつつあり、今後、細胞情報伝達機構の解明に大きく貢献できるものと考えられます。



2. 研究の内容

本プロジェクトにおいては、蛋白質リン酸化酵素のうちPKCおよびPKNを中心にこれら酵素の生理的役割を解析することにより、シグナリングネットワークの解明を目指しています。具体的には、これら蛋白質リン酸化酵素の活性調節機構の詳細な検討、および生理的基質蛋白質の探索などを行うと同時に、これら蛋白質リン酸化酵素と直接的、間接的に相互作用することによりシグナリングを制御している分子の同定を行い、既知のシグナリング分子との関連も含めて、複雑なシグナリングネットワークの解明の一助となることを期待しています。また、遺伝子導入あるいは遺伝子破壊を行った細胞、動物個体を解析することにより各種病的疾患との係わりについても検討を進めて行く予定です。研究内容は、以下の通りです。

(1) 蛋白質リン酸化酵素の酵素化学的解析

蛋白質リン酸化酵素の多くは、細胞外からのシグナルによりその活性が制御されていることが知られています。また、このシグナルは細胞膜上で別の形に変換されて細胞内に伝わっていくことも知られています。従って、どのようなシグナル（あるいは変換されたシグナル）がどのような機構でそれぞれの酵素活性を制御しているかを知ることは、それぞれの酵素の生理的役割を解析する上で極めて重要な課題となります。これらの点について詳細な解析を行っています。

(2) 蛋白質リン酸化酵素の生理的基質の探索

それぞれの蛋白質リン酸化酵素がどのような蛋白質をリン酸化することにより機能を発揮しているかを知るために、種々の方法でその基質蛋白質の探索を行っています。

(3) 蛋白質リン酸化酵素に相互作用する因子の解析

情報伝達機構においては、蛋白質同士の相互作用によりその情報が伝達されていることが次第に明らかとなりつつあります。蛋白質リン酸化酵素においても、このような直接的相互作用がその機能制御に重要であると思われます。近年、このような蛋白質同士の相互作用を解析するための様々な有用な方法が開発されています。そこでこれら最新の方法を用いて蛋白質リン酸化酵素と相互作用する分子を探索し、それらの構造と機能を解析することにより蛋白質リン酸化酵素の生理的機能を探ることを目指しています。

(4) 細胞の増殖制御機構における蛋白質リン酸化酵素の機能解析

細胞の癌化やアポトーシスなどの細胞増殖制御にも蛋白質リン酸化酵素が重要な役割を担っていることが知られています。そこで、これらの現象に個々の蛋白質リン酸化酵素がどのように関わっているかについて解析しています。また、遺伝子破壊を行い特定の蛋白質リン酸化酵素を欠損した個体を作成し、これを解析することによりその機能を探る努力もしています。

3. 研究の体制

期 間：1996年10月～2001年3月

構 成：プロジェクトリーダー1名、コアメンバー3名で構成されています。この他、研究協力者（2名）および神戸大学理学部に所属する大学院学生がこの研究に参加しています。

実施場所：神戸大学バイオシグナリング研究センター

