

機能を発揮している。我々は Bcl-x_L の機能解析の過程で、N 末端の 20 アミノ酸 (BH4 ドメイン) が Bcl-x_L の機能に必要な領域であることを見出した。実際、細胞内に取り込まれるような修飾を加えた BH4 ペプチドを培養細胞やマウスに投与すると、X 線や抗癌剤によるアポトーシスに抵抗性を示し、抗アポトーシス薬剤として有用である可能性が示された。

P215 タウ蛋白キナーゼ CDK5 の活性調節因子 Cable-1 および Cable-2 の同定

畠山鎮次、中道郁夫、中山敬一 (九大生医研、CREST・JST)

アルツハイマー病の病因として p35-CDK5 複合体の過剰活性化が神経細胞死を誘導するという仮説がある。CDK5 は胎生期においても重要な役割を果たすが、p35 は胎生期において必須ではないことが示されている。そこで我々は、胎生期において CDK5 に特異的に結合する調節分子をスクリーニングしたところ、Cable-1 (BK-1) および Cable-2 (BK-2) を同定し、生化学的及び細胞生物学的解析を行った。その結果、これらの分子は胎生早期から発現していること、特に軸索伸長において重要な役割を果たしていること等が示された。現在各々のノックアウトマウスを作製してその神経発生における機能を探索中である。

P216 VHL ユビキチンリガーゼ複合体の機能解析：Rbx1 の発見

嘉村巧^{1,2,3}、Ronald C. Conaway²、Joan W. Conaway²、中山敬一^{1,3}

(1 九大生医研、2 Oklahoma Medical Research Foundation、3 CREST・JST)

von Hippel-Lindau (VHL)病は、腎癌や網膜血管腫などを発症する常染色体優性の遺伝性腫瘍症候群である。その原因分子として同定された VHL タンパク質は、Elongin B, Elongin C, Cullin2 および Rbx1 と複合体を形成し、E3 ユビキチンリガーゼ活性を有しており、HIF-1 α のユビキチン化反応を促進する。VHL が欠失している腎癌細胞株で認められる HIF-1 α の蓄積は、VHL 複合体によるユビキチン化依存性分解の障害によると示唆された。この過程において発見された分子 Rbx1 は、SCF 複合体等多くのユビキチンリガーゼに共通して使用される中心的な分子であることが明らかとなった。

P217 Bcl-2 結合蛋白質 FKBP38 による抗アポトーシス作用の分子細胞生物学的解析

白根道子、中山敬一 (九大生医研、CREST・JST)

我々は yeast two-hybrid 法により Bcl-2 に結合する蛋白として FKBP38 を同定した。FKBP38 はミトコンドリアに局在し Bcl-2 と一致した分布を示した。細胞株に FKBP38 を過剰発現させるとアポトーシスを抑制し、逆にドミナントネガティブ FKBP38 は Bcl-2 をミトコンドリア以外に分散させアポトーシスを促進させた。FKBP38 はカルシニューリンとも結合し、FKBP38 の過剰発現により NFAT の核移行及び Bad のミトコンドリア移行が阻害された。以上より FKBP38 は Bcl-2 のミトコンドリアへの移行を促し、カルシニューリン活性を抑制してアポトーシスを阻害することが示唆された。