

リン酸化特異的抗体を用いたシグナル伝達のモニタリング ～癌抑制遺伝子 Lgl の機能解析～

財団法人木原記念横浜生命科学振興財団 村松 玲子
横浜市立大学大学院医学研究科分子細胞生物学 大野 茂男

Atypical PKC (aPKC ; λ , ζ) は、PKC ファミリーに属す Ser/Thr キナーゼである。他の PKC ファミリー分子種である conventional PKC (α , β など)、novel PKC (ϵ , δ など)との構造的、酵素学的相違 (Ca, TPA 感受性等) から、他の PKC 分子種とは異なる aPKC 特有の細胞機能を担っていることが期待されていた。

近年、aPKC が哺乳類の上皮細胞において、PAR-6, PAR-3, PAR-1, Lgl 等と相互作用し、細胞内成分の非対称、即ち細胞極性の形成制御に働いていることが明らかとされてきた。これらの解析と平行して、線虫、ショウジョウバエにおいても、aPKC が上記のタンパク質との相互作用を介して細胞極性を制御し、細胞の発生、分化に死活的に重要な役割を担っていることが見出されてきた。また最新の研究では、aPKC/PAR-3/Par-6 カセットと PAR-1 キナーゼの、2 つのリン酸化カスケードが相互に作用し、細胞極性の形成・維持に関わっていることが分かってきた。更に、Lgl は aPKC/PAR-6 との結合を PAR-3 と競合し、aPKC による Lgl のリン酸化がこの競合を PAR-3 側にシフトさせることも示されてきた。一方で、Lgl はガン抑制遺伝子産物であり、「組織の秩序」と「細胞極性」とは密接に関わっていると考えられる。aPKC を取巻くこれらの分子による細胞極性のメカニズムの解明という基礎研究により、癌などの疾患治療に結び付く可能性もある。

本研究では、RNAi を用いた培養細胞内の細胞極性関連分子のノックダウンにより細胞極性化の解析を行った。