

シグナル伝達研究分野

<研究スタッフ>

教授： 善岡 克次

大学院生（博士課程）： Anir Enkhbat

助教： 佐藤 時春

Tuvshintugs Baljinyam

事務補佐員：大橋 智江

（修士課程）：末木 茜

沢田 加南子

学部生（4年）： 日比 勇祐、宮田 大史、谷口 優子

研究生：Radnaa Enkhtuya(H22.4一、大学院生)

<研究の概要>

哺乳類 MAP キナーゼ (MAPK) 経路は、細胞の増殖・分化・死など細胞の様々な局面において重要な役割を担う細胞内シグナル伝達経路である。このシグナル伝達経路の異常は細胞のがん化と密接に関係しており、多くの MAPK シグナル伝達系分子が原がん遺伝子産物として報告されている。MAPK 経路に関する研究は世界中で精力的に行われているが、シグナル伝達経路間の相互作用を含む MAPK シグナル伝達系全体の制御機構や各シグナル伝達モジュールの *in vivo* における機能については不明な点が多い。本研究分野では、我々が同定した哺乳類 MAPK 経路の足場タンパク質 JSAP1、及び JLP (JSAP1 ファミリーメンバー) を切り口として、シグナル伝達の特異性維持機構の解明、MAPK 経路の時間的・空間的制御機構の解明を目指して研究を行っている。哺乳類 MAPK 経路の足場タンパク質に関する研究は、JIP1, JSAP1 の同定を契機として 1998-1999 年に始まった。*in vitro* での実験から、これまでに 10 種類以上のタンパク質が足場タンパク質として機能するのではないかと考えられており、その中で最もよく解析されている足場タンパク質の 1 つが JSAP1 である。しかし、*in vivo* における JSAP1 の機能はほとんど不明であり、生理的条件下で JSAP1-JNK 系を活性化する刺激についても知見が得られていないのが現状である。そこで、*Jsap1*, *Jlp* 遺伝子改変マウスの解析を当面の最重要課題として研究に取り組んでいる。また最近、ROCK1-JSAP1, JLP シグナル伝達系に注目して、紫外線と皮膚がんに関する研究に着手した。

<今年度の研究成果、進行状況と今後の計画>

- 1) 小脳初代培養系を用いた解析を行い、bFGF/FGF-2 (小脳顆粒前駆細胞の分化誘導因子) に応答して JSAP1 タンパク質がプラズマ膜に局在することを見出した。また、bFGF/FGF-2-JSAP1 シグナル系は JNK の活性制御に関わることも見出した。今後、JSAP1 の細胞内局在と小脳顆粒前駆細胞の分化制御について、詳細に調べる予定である。

- 2) 小脳顆粒前駆細胞特異的に JSAP1 を欠失させた遺伝子改変マウスを作出した。今後、免疫組織学的解析や分子細胞生物学的解析などを行う予定である。また、小脳顆粒前駆細胞特異的 JSAP1, JLP ダブルノックアウト(KO)マウスの作出・解析についても計画している。
- 3) *Jsap1* KO および *Jlp* KO マウス由来の MEF を調製し、JNK 活性化を指標として紫外線に対する応答性について検討した。その結果、*Jsap1*, *Jlp* KO MEF の応答性は、野生型とは異なることを示唆する結果を得た。今後、それぞれの KO MEF について詳細に検討するとともに、*Jsap1*, *Jlp* ダブル KO MEF の作出・解析も行う予定である。
- 4) 皮膚表皮細胞特異的 *Jsap1*, *Jlp* KO マウスの作出に着手した。今後、当該マウスを用いて紫外線と皮膚がんに関する研究を行う予定である。
- 5) 脳の広い領域で JSAP1 を欠失させた遺伝子改変マウスを作出・解析し、JSAP1 は軸索輸送の制御に関わることを強く示唆する結果を得た。
- 6) *Jlp* KO マウスの行動解析を行い、足場タンパク質 JLP の欠失は情動障害を引き起こすことを見出した。また *Jlp* KO マウスでは、セロトニン産生に関わる特定の神経核においてセロトニン陽性細胞数が有意に減少していることも見出した。

<発表論文>

原著（当研究分野主体）

1. Tanahashi, H., Kito, K., Ito, T., Yoshioka, K. (2010) MafB protein stability is regulated by the JNK and ubiquitin-proteasome pathways. *Arch. Biochem. Biophys.*, 494: 94-100.

原著（共同研究）

2. Uchida, S., Yoshioka, K., Kizu, R., Nakagama, H., Matsunaga, T., Ishizaka, Y., Poon, R.Y., Yamashita, K. (2009) Stress-activated mitogen kinase c-Jun NH₂-terminal kinase and p38 target Cdc25B for degradation. *Cancer Res.*, 69: 6438-6444.
3. Morfini, G.A., You, Y.M., Pollema, S.L., Kaminska, A., Liu, K., Yoshioka, K., Björkblom, B., Coffey, E.T., Bagnato, C., Han, D., Huang, C.F., Banker, G., Pigino, G., Brady, S.T. (2009) Pathogenic huntingtin inhibits fast axonal transport by activating JNK3 and phosphorylating kinesin. *Nat. Neurosci.*, 12: 864-871.
4. Yamaguchi, T., Miyashita, C., Koyano, S., Kanda, H., Yoshioka, K., Shiba, T., Takamatsu, N., Ito, M. (2009) JNK-binding protein 1 regulates NF-kappaB activation through TRAF2 and TAK1. *Cell Biol. Int.*, 33: 364-368.

総説

なし

<学会発表>

全国学会

1. 佐藤 時春、Anir Enkhbat、善岡 克次
Positive feedback regulation of the scaffold protein *Jsap1* gene expression during the differentiation of cerebellar granule cell precursors
第 32 回 日本分子生物学会年会、2009 年 12 月、横浜
2. 内田 早苗、渡辺 信元、工藤 保誠、善岡 克次、松永 司、中釜 斉、山下 克美
JNK 誘発 SCF^{beta-TrCP} 依存的 Cdc25B ユビキチン化の分子機構
第 68 回 日本癌学会学術総会、2009 年 10 月、横浜

国際学会

なし

<特許出願>

1. 特願 2009-220591 「情動障害の治療薬のスクリーニング方法」
発明者：善岡克次、吉原 亨、佐藤時春、浅野雅秀
出願日：2009 年 9 月 25 日
出願人：国立大学法人金沢大学