

大 学 院 特 別 講 義
(医 歯 学 先 端 研 究 特 論) (生 命 工 学 先 端 研 究 特 論)
(医 歯 工 学 先 端 研 究 特 論)

下記により大学院特別講義を行いますので多数ご来聴下さい。

記

演 題：ヒト MAP キナーゼ情報伝達経路の活性制御機構と疾患

講 師：武川 睦寛先生

(東京大学医科学研究所 分子シグナル制御分野・教授)

日 時：平成28年6月21日(火)

17時00分 ～ 19時00分

場 所：M&D タワー2階共用講義室1

講演要旨：ヒト細胞内には、主に細胞増殖に作用する ERK 経路と、様々なストレス刺激に応答してアポトーシスを誘導するストレス応答 MAPK (p38 及び JNK) 経路という複数の MAPK カスケードが存在する。細胞運命を決定して生体の恒常性維持を担うこれら MAPK 経路の異常が、癌や自己免疫疾患等の発症に密接に関与することが示されている。MAPK 経路の活性制御機構と疾病における制御異常を解明する事は、癌を始めとする難治性疾患の病因・病態の理解と、その克服の観点からも重要である。

私たちはこれまでに、ストレス応答経路の主要なヒト MAPKKK である MTK1 を単離し、その活性制御機構を分子レベルで解明してきた。また、MTK1 が p38/JNK 経路を介して、アポトーシス誘導、中心体複製や、Th1 免疫応答の制御に寄与することを解明すると共に、癌で見出される p38/JNK 経路の制御異常が、染色体不安定性を惹起して発癌および癌悪性化の一因となることを示してきた。

一方で私達は、ERK経路の活性調節機構に関しても研究を展開し、特に癌病態との関連を解析してきた。最近我々は、ERKによってリン酸化される基質分子を網羅的に同定する新たな実験法を開発してcDNAライブラリーのスクリーニングを行い、機能未知の新規基質分子(MCRIP1と命名)を単離する事に成功した。さらに、MCRIP1の生理機能の解析を行い、MCRIP1が転写抑制共役因子CtBPと結合して、その機能を阻害し、CtBP依存的な転写抑制を解除する作用を持つことを見出した。また興味深いことに、ERKによってMCRIP1がリン酸化されると、MCRIP1がCtBPから解離して、CtBPの転写抑制能が回復すること、さらにその結果、E-カドヘリン遺伝子の発現が阻害されて、癌の転移に重要な上皮間葉転換(EMT)が惹起されることを見出した。そこで更に、癌におけるMCRIP1のリン酸化状態を解析したところ、ERK経路が恒常的に活性化している多くの癌細胞で、MCRIP1が異常にリン酸化されており、EMTが起こり易い状態(即ち、癌の浸潤・転移が起き易い状態)になっていることを見出した。本セミナーでは、MAPKシグナル伝達経路の制御とその破綻がもたらす疾患発症機構に関する我々の研究成果を紹介したい。

【連絡先】細胞薬理学分野 田邊 勉、病態代謝解析学分野 畑 裕(内線5164)