

ID No.	2011
研究課題名	癌に由来する MEK 遺伝子変異体の異常リン酸化の機能解析および病理学的意義の解明
研究代表者	木下 英司 (広島大学・准教授)
研究組織 受入教員 研究分担者	武川 睦寛 (東京大学医科学研究所・教授) 木下 恵美子 (広島大学・助教) 久保田 裕二 (東京大学医科学研究所・助教)
<p>研究報告</p> <p>ERK 経路 (Raf-MEK-ERK) は様々な増殖刺激に応答して活性化されるシグナル伝達システムであり、各キナーゼ分子は上流のキナーゼにより活性化ループがリン酸化される事で活性化する。本経路の中でも MEK は、Raf による活性化ループのリン酸化以外にも、MEK 自身及び他のキナーゼによるリン酸化を介して厳密な活性制御を受けている。本年度は、リン酸基を特異的に捕捉するフォスタグ電気泳動法を用いて、無刺激状態あるいは増殖刺激時における MEK の各リン酸化フォームの分離を試みた。その結果、MEK1 のキナーゼ活性を制御する Thr292、Ser298、Thr386、Thr388 が単独あるいは2カ所以上リン酸化された、多様なリン酸化フォームが観察された。また、増殖刺激時には上記のリン酸化に加え、活性化ループ (Ser218 および Ser222) も含めたリン酸化フォームも観察された。さらに、各フォームの存在比は刺激後の時間に依存して大きく変動する事を見出した(Kinoshita E., <i>Proteomics</i>, 16(13), 1825-1836 (2016))。今後は上記知見を活用し、MEK 変異体の各リン酸化フォームの存在比と増殖刺激後のその遷移を解析し、ERK 経路の異常活性化機構を分子レベルで解明することを目指す。</p>	