

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)
研究報告 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、前年度の成果 [1, 2] を踏まえながら、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、癌に由来する MEK 遺伝子変異体の各リン酸化フォームの分離を試みた。その結果、孤発性癌に由来する数種の遺伝子変異をそれぞれ導入した MEK1 変異体において、Thr292、Ser298、Thr386、Thr388 の 4 カ所のリン酸化部位に加え、活性化ループにある Ser218 および Ser222 も構成的に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、これらのリン酸化フォームにおいては人為的な増殖刺激を与えなくてもキナーゼ活性が構成的に、かつ、有意に増大していることが明らかとなった。今後は上記知見を活用し、孤発性癌由来 MEK 変異体の各リン酸化フォームと ERK 経路の異常活性化機構の関連性を分子レベルで解明することを目指す。	