

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		DNA 損傷における Abl キナーゼの核—細胞質クロストークと細胞死誘導機構			
研究テーマ (欧文) AZ		Role of nuclear-cytoplasmic shuttling of the Abl kinase and induction of apoptosis in response to DNA damage			
研究氏 代 表 者	カタカナ CC	姓)ヨシダ	名)キヨツグ	研究期間 B	2007 ~ 2009 年
	漢字 CB	吉田	清嗣	報告年度 YR	2009 年
	ローマ字 CZ	Yoshida	Kiyotsugu	研究機関名	東京医科歯科大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		東京医科歯科大学難治疾患研究所・准教授			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>これまでの申請者の研究により c-Abl は DNA 損傷に伴って核に移行することを見い出しており、この一過性の核移行が細胞死(アポトーシス)誘導に必須であることを明らかにしていた。c-Abl の核移行には、14-3-3 というアダプタータンパク質との解離が必要であり、結合部位も同定しているが、結合に最も重要なスレオニン(Thr735)をリン酸化するキナーゼが不明であった。そこでこのキナーゼを同定するために、λファージによる Thr735 リン酸化特異的抗体を用いた発現クローニングを行ったところ5つのキナーゼを同定した。さらに細胞内での生理的なキナーゼとして検討を加え、TTK が酸化ストレスにおける Thr735 キナーゼであることを見出した。驚くべきことに、TTK は c-Abl を細胞質にとどめておく機能をもつことが判明し、TTK をノックダウンすると酸化ストレスによるアポトーシスを起こしやすくなった。また、このアポトーシスは Abl キナーゼの特異的阻害剤である STI571 による前処理で抑制された。したがって TTK は様々なストレスによって誘導される c-Abl 依存的なアポトーシスに抵抗性を示すと考えられる。TTK は Mps1 としても知られ、スピンドルチェックポイントであり、一方で TTK による酸化ストレスによるアポトーシスを抑制するという報告は本研究が初めてである。今後、スピンドルチェックポイントである TTK が酸化ストレスや DNA 損傷といったストレス応答にどのように関わっているのか検討していきたい。</p>					
キーワード FA	DNA 損傷	アポトーシス	Abl キナーゼ	リン酸化	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA									
研究機関番号 AC					シート番号									

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	TTK/Mps1 controls nuclear targeting of c-Abl by 14-3-3-coupled phosphorylation in response to oxidative stress.							
	著者名 ^{GA}	Nihira, et al.	雑誌名 ^{GC}	Oncogene					
	ページ ^{GF}	7 2 8 5 ~ 7 2 9 5	発行年 ^{GE}	2	0	0	8	巻号 ^{GD}	2 7
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

Upon exposure to genotoxic stress, the c-Abl tyrosine kinase is released from cytoplasmic 14-3-3 proteins and then is targeted to the nucleus. Phosphorylation of Thr735 in c-Abl is critical for binding to 14-3-3; however, kinases responsible for this phosphorylation are unknown. Here we identify CLK1, CLK4, MST1, MST2 and TTK (also known as Mps1) as novel Thr735 kinases in vitro by expression cloning strategy using phospho-specific antibody. We also demonstrate that ectopic expression of these kinases is capable for phosphorylation of Thr735 in cells. Importantly, upon exposure to oxidative stress, phosphorylation of Thr735 is transiently up-regulated, and the status of this phosphorylation remains unchanged in cells silenced for CLK1, CLK4, MST1 or MST2. By contrast, knock down of TTK attenuates phosphorylation of Thr735, suggesting that TTK is a physiological kinase that phosphorylates Thr735. In concert with these results, we show that, in cells silenced for TTK, c-Abl is accumulated in the nucleus even in unstressed condition and no further targeting into the nucleus occurs after oxidative stress. Moreover, nuclear entrapment of c-Abl by knocking down TTK enhances oxidative stress-induced apoptosis. These findings provide evidence that TTK phosphorylates c-Abl at Thr735 and that this phosphorylation is of importance to the cytoplasmic sequestration of c-Abl.