

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		ユビキチン化を介したリン酸化シグナルの時空間的制御機構の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Elucidation of the mechanism by which ubiquitination spatiotemporally regulates kinase signaling			
研究氏 代表 者	カタカナ CC	姓) マツザワ	名) アツシ	研究期間 B	2009 ~ 2010 年
	漢字 CB	松沢	厚	報告年度 YR	2011 年
	ローマ字 CZ	Matsuzawa	Atsushi	研究機関名	東京大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		東京大学 大学院薬学系研究科 細胞情報学教室・准教授			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>受容体下流には複数のシグナル経路が存在し、様々な生理応答が生み出される。一つの受容体刺激からでも多様な生理応答が誘導できるのは、下流に存在するこれら複数のシグナル経路、特にキナーゼシグナル経路の相互作用を介したシグナル活性化の時間・強度・細胞局在の調節によるものと考えられる。最近我々は、そのような調節メカニズムにとって、キナーゼおよびキナーゼ制御分子のユビキチン化が重要であることを明らかにしてきた。本研究では、このようなユビキチン化システムによるリン酸化シグナルの時空間的制御機構について解析し、複数のシグナルを分離区別できる鍵分子の同定とその仕組みの詳細な解明を目的とした。</p> <p>本研究の結果から、以下の点が新たに明らかになった。①標的であるシグナル分子やその制御分子に対するユビキチン化の有無だけでなく、K48 や K63 といった結合型の違うポリユビキチン化修飾によって同一の標的分子でも全く異なる機能を発揮できることが分かった。②標的シグナル分子に対するユビキチン化酵素の活性化自体も、さらに上流のユビキチン化修飾によって調節されており、ユビキチン化の連鎖、即ちユビキチンカスケードがシグナルの活性化を厳密に制御していることが判明した。③ユビキチン化システムによるリン酸化シグナル制御機構は、最初に我々が見出した MEKK1 キナーゼだけでなく、ASK1 や TAK1、MEKK2 のようなキナーゼにも共通し、また CD40 受容体だけでなく、TNF や BAFF 受容体、TLR 受容体の下流においても共通した普遍的な仕組みであることが明らかとなった。さらに我々は、このシグナル制御システムで中心的な役割を果たすユビキチン化酵素として、c-IAP や TRAF 分子など幾つか同定しており、シグナル伝達の異常によって生じる様々な疾患の治療標的分子の候補として解析することで、今後新たな治療戦略開発に繋がりたいと考えている。</p>					
キーワード FA	シグナル	ユビキチン化	リン酸化	キナーゼ	

(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}	Ubiquitin-like sequence in ASK1 plays critical roles in the recognition and stabilization by USP9X and oxidative stress-induced cell death.							
	著者名 ^{GA}	Nagai H. et al.	雑誌名 ^{GC}	<i>Molecular Cell</i>					
	ページ ^{GF}	805~818	発行年 ^{GE}	2	0	0	9	巻号 ^{GD}	36
雑誌	論文標題 ^{GB}	CHIP-dependent termination of MEKK2 regulates temporal ERK activation required for proper hyperosmotic response.							
	著者名 ^{GA}	Maruyama T. et al.	雑誌名 ^{GC}	<i>EMBO Journal</i>					
	ページ ^{GF}	2501~2514	発行年 ^{GE}	2	0	1	0	巻号 ^{GD}	29
雑誌	論文標題 ^{GB}	Different modes of ubiquitination of the adaptor TRAF3 selectively activate the expression of type I interferons and proinflammatory cytokines.							
	著者名 ^{GA}	Tseng P.H. and Matsuzawa A. et al.	雑誌名 ^{GC}	<i>Nature Immunology</i>					
	ページ ^{GF}	70~75	発行年 ^{GE}	2	0	1	0	巻号 ^{GD}	11
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

Diverse cellular responses are produced by various signaling pathways downstream of receptors. The reciprocal regulation between these pathways, especially kinase signaling pathways, is required for the control of duration, intensity, and intracellular localization of signal activation, which induces a variety of cellular responses from a single receptor. Ubiquitination is important for this control of signal transduction. In this study, the purpose is to elucidate key molecules and mechanisms that segregate various kinase signaling pathways, via analysis of the spatiotemporal regulation of kinase signaling by ubiquitination.

From the results of this study, following points were revealed. 1) A single signaling molecule exhibits different functions via different types of poly-ubiquitination, such as K48- and K63-linked chains. 2) The activity of ubiquitin enzymes is regulated by ubiquitin modification. Such the linkage of ubiquitination, so-called 'ubiquitin cascade', regulates strictly signal activation. 3) The regulatory mechanism of kinase signaling by ubiquitination is a general system. This system is commonly used by various kinases, such as MEKK1, ASK1, TAK1, and MEKK2, downstream of various receptors, such as CD40, TNF, BAFF, and TLRs. Furthermore, we identified several ubiquitin enzymes including c-IAPs and TRAFs, which play pivotal roles in this regulatory system. These ubiquitin enzymes are therapeutic targets for various diseases caused by dysregulation of signal transduction. This study and the analysis of these molecules contribute to development of novel therapeutic strategies for various diseases.