

理学部セミナーのお知らせ

講演日：2012年5月18日（木）

時間：16時30分より17時30分まで

場所：研究棟739号室（談話室）

講師：平田 雅人 教授・竹内 弘 准教授
(九州大学 大学院歯学研究院 口腔細胞工学)

演題：イノシトール 1, 4, 5-三リン酸と結合するタンパク質として発見された分子の機能解明

講演要旨：

PRIP (phospholipase C-related, but catalytically inactive protein) はイノシトール 1, 4, 5-三リン酸と結合するタンパク質として発見された分子である。

本分子の機能を解明するために結合タンパク質の探索を行い、GABARAP やタンパク質脱リン酸化酵素、PP1 と PP2A を同定した。更には PRIP 遺伝子欠損マウス (KO) マウスを作製し、表現型の観察をした。KO マウスは正常に生まれ生殖可能となるが、表現型を精査すると種々の異常を呈する。例えば (1) 5量体である GABAA 受容体の構築異常や機能異常 (2) 開口分泌の異常 (3) メスにおける生殖異常 (4) メスにおける骨組織の異常などである。これら一見して無関係の表現型であるが、個別の機能に関わる役割に加えて、共通する基盤のメカニズムがあるのかについて検討した。PRIP と結合している PP1 は不活性型であるが、PRIP 自身のリン酸化によって PRIP から遊離して活性型となる。加えて、PP2A は結合しても活性を保っているが、PP1 とは互いに排他的に結合している。したがって、PRIP のリン酸化によって、PP1 は活性型として遊離し、その分より多くの PP2A が結合する様になって、近傍の脱リン酸化を促進することが出来る。PRIP 欠損ではこのようなホスファターゼ活性のファインチューニングが不可能になり表現型的一端として作用するかもしれない。

上述のように KO マウスではラ氏島からのインスリン分泌亢進を始め、他のホルモン（下垂体からの性腺刺激ホルモンなど）や神経伝達物質（脳内アセチルコリンやノルアドレナリン）の分泌量が増加するという開口分泌の異常を認めた。このように PRIP の欠損によって分泌小胞の内容物に無関係に亢進していたことから、開口分泌に共通して働く分子群に対して PRIP の存在が抑制的に作用していることが想起される。

さて、開口分泌の調節に直接関わるには、PRIP 自身がその近傍に局在することが必要となる。開口分泌の行われる場では細胞膜内にホスファチジルイノシトール 4, 5-二リン酸 [PI (4, 5)P₂] が合成されることが重要で、実際に開口分泌を調節する複数の分子の機能がこの細胞膜リン脂質によって制御を受ける。また開口分泌の最終段階である膜融合過程にはタンパク質複合体 SNARE 分子が必須である。PRIP は PI (4, 5)P₂ と pleckstrin homology (PH) domain を介して結合するが、我々は最近 PRIP が C 末の G2 ドメインを介して SNARE 分子とも直接結合することを見出した。これらの分子との結合に着目して PRIP による開口分泌への抑制的作用について検討している。PRIP はこれら複数の分子間相互作用を利用して複雑な開口分泌調節機構に関わっているようである。

平田雅人先生、竹内弘先生は、細胞内シグナル伝達分野で活発に研究を推進しておられます。今回、共同研究の打ち合わせで本学をご訪問の折に、上記のタイトルでセミナーをしていただくことになりました。学部学生、院生の方々を含む、多数のご来聴をお待ちしています。

世話人：生体情報学 II 分野 八木澤 仁
yagisawa@sci.u-hyogo.ac.jp, 内線：0204

