

氏 名（本籍）	た 田	なか 中	よし 義	のり 乃
学位の種類	博 士（医 学）			
学位記番号	医 博 第 2 5 6 7 号			
学位授与年月日	平 成 2 0 年 3 月 2 5 日			
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻			
学位論文題目	細胞内輸送分子 Hrs によるユビキチン化を介した gp130 シグナル制御			

（主 査）

論文審査委員	教授 菅 村 和 夫	教授 高 井 俊 行
	教授 中 山 啓 子	

論文内容要旨

gp130は、IL-6、OSM、LIF等のリガンドを持つ共受容体であり、細胞内領域の6つのリン酸化チロシンを介して2方向へシグナル伝達することが知られている。1つ目は759番目のリン酸化チロシン（マウスでは757番目）に結合するSHP2を介したERK/MAPキナーゼであり、2つ目はその他のリン酸化チロシンを介したSTAT3シグナルによるSOCS3の誘導である。そして、リガンドによって誘導されたSOCS3がSHP2と入れ替わることによって、ERK/MAPキナーゼおよびSTAT3シグナルが収束する。このSOCS3誘導は、gp130シグナル抑制機構の1つとして広く知られている。

当研究室では、ユビキチン化蛋白質のリソソームにおける分解に関わるESCRT分子の1つであるHrsについて研究を行っている。そして、HrsはEGF受容体やE-カドヘリン等の膜受容体のリソソームにおける分解に必須であることを報告した。このHrs依存的なリソソームにおける受容体の分解は、受容体シグナル停止にも関わることが予想される。そこで、本研究ではユビキチン化された受容体がHrs依存的にリソソームで分解され、この分解依存的にシグナルが停止するかを明らかにすることを目的とした。その際、細胞内の蛋白質分解機構であるリソソームとプロテアソーム両方で分解されるgp130に焦点を当て、IL-6刺激依存的にgp130がユビキチン化されるか、ユビキチン化されたgp130のHrs依存的なリソソームにおける分解が、IL-6シグナル停止に関与するかを解析した。

本研究では、IL-6刺激依存的にgp130がマルチプルモノユビキチン化されて、Hrs依存的にリソソームで分解されることを確認した。そして、マルチプルモノユビキチン化されたgp130のHrs依存的な分解がSTAT3シグナル停止に必要なことを確認した。さらに、gp130をマルチプルモノユビキチン化するE3ユビキチンリガーゼとしてc-Cblを特定した。c-Cblは、SHP2を介してgp130をマルチプルモノユビキチン化しており、このc-Cblのユビキチン化活性も、Hrs依存的な分解およびIL-6シグナル停止に必要なことを確認した。一方、gp130はIL-6刺激非依存的にポリユビキチン化されており、プロテアソームで分解されていることも確認した。

本研究における、IL-6刺激依存的にc-Cblによってマルチプルモノユビキチン化されたgp130がHrs依存的にリソソームで分解される一連の過程の発見は、新しいgp130シグナル抑制機構の存在を示唆するものである。また、上記の知見はリソソームで分解される他の受容体についても普遍化する可能性がある。

審査結果の要旨

gp130はIL-6, LIF, OSM, CNTF, CT-1等の共通サイトカイン受容体サブユニットであり、個体発生から細胞死までの様々な細胞内シグナル伝達に関わる。特に、IL-6はIL-6受容体 α 鎖(IL-6R α)と共にgp130に結合してSTAT3をリン酸化し、活性化B細胞を抗体産生細胞に分化させるが、生体内における過剰な存在は関節リウマチや全身型若年性特発関節炎などの自己免疫疾患の原因になる。そのため、近年ではIL-6R α を中和する抗体医薬が開発されてリウマチ患者に対して一定の効果を得ているが、同時に重篤な免疫不全症を引き起こすため新たなIL-6シグナル制御機構の解明が求められている。

本研究ではまず、gp130の分解機構とIL-6シグナルの関係について解析を行った。その結果、gp130はIL-6刺激依存的にmultipleモノユビキチン化されてリソソームで分解されると共に、IL-6刺激非依存的にポリユビキチン化されてプロテアソームでも分解されていることが明らかになった。また、multipleモノユビキチン化されたgp130のリソソームにおける分解は、細胞内蛋白質の小胞輸送機能を持つHrs依存的であること、また、このHrs依存的なgp130の分解がSTAT3のリン酸化停止に必須であることを証明した。他方、gp130をIL-6刺激依存的にmultipleモノユビキチン化するE3ユビキチンリガーゼがc-Cblであることを特定した。このc-Cblの活性はHrs依存的なgp130分解とSTAT3リン酸化停止に必要であることを明らかにした。この一連のc-Cblが関わるHrs依存的なgp130分解とSTAT3リン酸化停止によるIL-6シグナル抑制機序は、従来知られているIL-6シグナル抑制因子(SOCS3)がgp130のY759への会合による抑制機序とは異なることをgp130^{Y759F}ノックインマウスを用いて確かめた。以上から、c-CblとHrsが関わるIL-6刺激依存的なgp130の分解経路は新しいIL-6シグナル制御機構であることが示唆された。これらの結果から、c-CblとHrsの機能不全によるgp130の分解障害が関節リウマチ等の病態に関与することが推測される。そのため、c-CblとHrsは新たな自己免疫疾患の発症抑制を担う創薬標的にもなりうる可能性が示唆された。

本研究は、新たなIL-6シグナル制御機構の存在を証明した優れた内容である。よって、本論文は博士(医学)の学位論文として合格と認める。

