東京大学分子細胞生物学研究所

樋口 麻衣子

研究テーマ

スキャフォールド分子PAKによるAktの選択的機能制御

1. 目的

Akt は、細胞の増殖・生存・運動・極性・小胞輸送・グルコース代謝など、実に様々な過程において 必須の役割を果たすキナーゼである。このような様々な機能を発揮する際、Akt は異なる基質をターゲットとしているが、一体それぞれのコンテクストにおいて Akt はどのようにして必要な基質を選んでいるのだろうか?これまで種々のシグナル伝達経路において、構成するシグナル分子群に結合し、空間的に接近させることで、シグナル伝達の効率、特異性、局在などを制御する「スキャフォールド分子」が同定されてきたが、Akt 経路についてはそのような分子は報告されていなかった。我々は最近、PAK というキナーゼが Akt および Akt の活性化因子 PDK1 に結合する「スキャフォールド分子」であることを見出した。これまでに、PAK がスキャフォールド分子として機能することにより、PDK1による Akt のリン酸化が促進され、Akt の活性化効率が上昇することを明らかにしてきた。しかし、PAK が Akt 経路のシグナルの特異性も制御するのかどうかはわかっていなかった。そこで本研究では、PAK がスキャフォールド分子として機能することによって Akt 経路のシグナルの特異性も制御する可能性について検討することにより、Akt がコンテクスト依存的にシグナルの使い分けをするメカニズムの一端を明らかにすることを目的とした。

2. 方法

優性抑制型PAKの発現によりPAK依存的な経路を阻害すると、増殖因子刺激によるAktの活性化が部分的に抑制されることがわかった。そこで、この方法でPAK依存的な経路を阻害した時、Aktの基質のうち全ての基質のリン酸化が抑制されるのか、あるいは一部の基質のみのリン酸化が抑制されるのか、ということについて検討を行った。

また、PAKがAktの基質特異性を制御するのであれば、PAKがAktの一部の生物学的機能のみを選択的に制御する可能性があるのではないかと考えた。この可能性について検討するため、Aktが制御することの知られている細胞生存、運動性などの機能が、PAK依存的な経路を阻害した時にどのように変化するのかを調べた。

3. 結果

(1) PAKによるAktの基質特異性制御

優性抑制型PAKの発現によりPAK依存的な経路を阻害すると、増殖因子刺激によるAktの活性化が部分的に抑制されるが、このときAktの基質であるFOXO3aのリン酸化は抑制される一方で、GSK3およびBadのリン酸化は抑制されない、という結果が得られた(図A)。従って、PAKが何らかのメカニズムでAktの基質特異性を制御している可能性が強く示唆された。

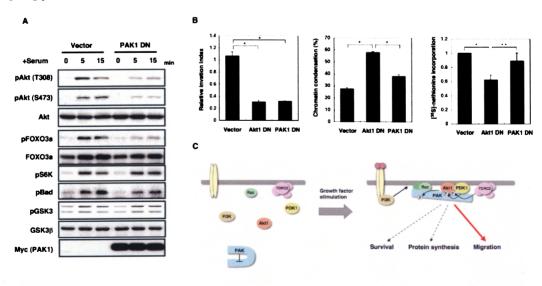
(2) PAKによるAktの生物学的機能の選択的制御

PAKがAktの基質特異性を制御することに関連して、PAKがAktの一部の生物学的機能を選択的に制御する可能性についても検討を行った。PDGF刺激依存的な繊維芽細胞のマトリゲルへの浸潤については優性抑制型Aktも優性抑制型PAKも同様に阻害するのに対し、タンパク質の翻訳や細胞の生存率については、優性抑制型Aktでは阻害されるが優性抑制型PAKではほとんど阻害されないことがわかった(図B)。従って、PAKが何らかのメカニズムでAktの基質特異性を制御し、Aktの細胞運動性/浸潤能に関わる機能を選択的に制御している可能性が示唆された。

4. まとめ

本研究では、我々が発見した新規スキャフォールド分子PAKがAktの基質特異性を制御することにより、Aktの細胞運動性/浸潤能に関わる機能を選択的に制御することを示した(図C)。多くの重要な機能を持つAktがコンテクストによりどのようにその機能の使い分けをしているのかは非常に興味深い問題であったが、本研究によってそのメカニズムの一端を明らかにすることが出来た。

Aktは様々な癌で異常な活性化が高頻度に観察されており、また、Aktの異常な活性化は癌の悪性度や抗癌剤耐性とも相関が高いことが報告されている。従って、Akt経路は癌の発生、悪性化、抗癌剤耐性における薬剤ターゲットとして有効であると考えられ、実際に多くのAkt経路を抑制する薬剤が開発されつつある。しかし、Akt経路は正常細胞の増殖、生存、代謝に重要である上に、Akt2のノックアウトマウスがインスリン抵抗性糖尿病の症状を示すことから、Akt経路をやみくもに抑制することは生体にとって有害となる可能性が高い、という問題を抱えている。本研究をさらに発展させることによりAkt経路の特異性制御メカニズムの詳細が明らかとなれば、「Aktの過度な活性化を抑制する」あるいは「Aktの癌悪性化により関わりの深い機能のみを選択的に抑制する」というストラテジーにより、Akt依存的な癌悪性化を制圧するための新しい薬剤ターゲットを提供することが出来ると考えている。



5. 発表論文

Higuchi M, Onishi K, Kikuchi C & Gotoh Y.: Scaffolding function of PAK in the PDK1-Akt pathway. Nat. Cell Biol. 10: 1356-64, 2008