

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キストにおいて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わかっていた。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がコンテキ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。

