OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	TAKI活性制御機構の解明と抗腫瘍免疫増強
Author(s)	高江洲, 義一
Citation	癌と人. 2008, 35, p. 31-32
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23561
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

TAK1 活性制御機構の解明と抗腫瘍免疫増強

高江洲義一*

我々が長く研究を続けているTAK1は炎症性サイトカイン産生にかかわる重要なセリン/スレオニンキナーゼである。近年炎症と癌に関心が集まっている。これは腫瘍に集積する炎症細胞が腫瘍の成長を促進する場合と抑制する場合があり，そのバランスをより抗腫瘍性に転換することが癌治療や予防に重要であると考えられるようになってきたからである。そのバランスを決めるのが炎症性サイトカインと考えられている。炎症性サイトカインのなかでも，IL-1, IL-17など，および微生物の菌体成分を認識するToll-like receptor (TLR) はTAK1とその下流のTRAF6という分子を介して転写因子NF-kBやMAPキナーゼを活性化する。我々は，新規タンパク質TAB2がTAK1とTRAF6を結びつけるアダプターとして機能し，TAK1の活性化に寄与することを発見した。細胞をIL-1で刺激すると，数分以内にTRAF6-TAB2-TAK1複合体が形成されてTAK1の活性化が起こり，数十分以内にはその活性がなくなる。このようなTAK1の一過的な活性化を保証するための負の制御機構は，炎症が適切に制御されるために重要と考えられるが，その分子機構は未だ明らかではない。本研究ではこれを明らかにすることを目的とし，関与する分子の同定および機能解析を目指している。

その方法として我々はTAP (Tandem Affinity Purification) 法と酵母two-hybrid法により細胞内でTAK1複合体を構成する因子の同定を試みた。特に，TAK1の活性状態に応じて結合あるいは解離するような分子に着目することでTAK1の活性制御に関わる因子が見つかるものと期待した。はじめに，C末端にTAPタグをつけたTAK1を発現するプラスミドを構築し，HEK293細胞を用いたNF-kBレポーターアッセイにて，TAP-TAK1がTAB1依存的にレポーター活性を上昇させることを確認した。次に内在性TAK1と同レベルでTAP-TAK1を安定発現するHeLa細胞株を作製し，IL-1bや刺激依存的にTAK1と結合する分子を同定した。多くはTAK1に結合することがすでに報告されている分子が検出されたが，数種類の未知の新規タンパク質が得られた。現在これらの新規分子の機能解析を行なっている。

一方Yeast two-hybrid法によるTAB2,TAB3結合タンパク質のスクリーニングも並行して行なった。TAB3はTAB2と同様にTAK1をTRAFファミリー分子と結びつけるアダプターとして機能する。TAB2/TAB3がTAK1の活性化に重要な役割を果たしていることから，その不活性化の際にもこれらが標的となる可能性は十分考えられる。Yeast two-hybrid法を用いてTAB2, TAB3と直接結合するタンパク質のスクリーニングを行った結果，ユビキチン，E3ユビキチンリガーゼ (E3UbL)，プロテアソームサブユニットなどが同定された。このなかでE3UbLについてさらに解析を進め，HEK293細胞の過剰発現系における免疫沈降実験でE3UbLとTAB3が共沈降すること，E3UbLの過剰発現はIL-1bやLPSによるNF-kBの活性化に対して抑制的に作用することが明らかとなった（未発表データ）。今後，RNAi法を用いたノックダウン実験や，細胞内在性レベルでの生化学的解析をとおして，E3UbLが生理的条件下でIL-1bやLPSシグナル伝達経路の制御に関わっているかどうかを検証していく。

本研究では，TLRや炎症性サイトカインのシグナルを伝達するキー分子であるセリンスレオニンキナーゼTAK1に焦点を絞り，未だ不明な点が多く残されているTAK1の負の制御

機構についてその分子メカニズムの解明を目指している。現在までに複数の候補分子を得ており，今後，生理的重要性および作用機構について詳細に解析を行っていく予定である。これらの研究は緒についたばかりであり，新規に得られた遺伝子群の機能解明が楽しみである。

なおTAK1に関連する研究として，我々は成人T細胞白血病の癌遺伝子として知られるTax分子が，TAB2と会合してTAK1の活性化を誘導することを発見し，すでに論文として発表した。

Yu Q, Minoda Y, Yoshida R, Yoshida H, Iha H, Kobayashi T, Yoshimura A, Takaesu G. HTLV-1 Tax-mediated TAK1 activation involves TAB2 adapter protein. Biochem Biophys Res Commun. 2008 Jan 4;365(1):189-94

本研究にあたって協力してくれた九州大学生体防御医学研究所免疫制御学分野の簑田泰昌君に感謝します。また，本研究を援助していただいた大阪癌研究会に深謝いたします。

＊九州大学生体防御医学研究所　免疫制御学分野
平成18年度一般学術研究助成金交付者