

## 論文の内容の要旨

論文題目 蛋白質O-GlcNAc化を介したERKシグナル制御機構の解明  
(Elucidation of the regulatory mechanism of the ERK-MAPK pathway via protein O-GlcNAcylation)

氏 名 藤岡 興

蛋白質 O-GlcNAc 化は翻訳後修飾の一種であり、OGT によって標的分子の Ser/Thr 残基に一分子の N-アセチルグルコサミンが付加される反応である。O-GlcNAc 化された蛋白質は、細胞内局在や安定性、結合分子との親和性などが変化することが知られている。加えて、O-GlcNAc 化は Ser/Thr 残基上に生じることから、蛋白質リン酸化と拮抗することで細胞内シグナル伝達経路にも影響を及ぼすことが報告されている。また近年、O-GlcNAc 化の制御破綻が癌や糖尿病、神経変性疾患などの難治性疾患の発症に関与することが明らかとなり、その重要性が病理学的観点からも認識されつつあるが、未だ O-GlcNAc 化の異常がもたらす疾患発症機構の全容解明には至っていない。

癌などの難治性疾患の発症に密接に関与するシグナル伝達経路として、MAPK 経路が知られている。MAPK 経路には増殖因子によって活性化される ERK 経路 (Raf-MEK-ERK)、環境ストレスによって活性化される JNK 経路および p38 経路が存在する。細胞外刺激に応じてこれらの経路が活性化することにより、細胞増殖、ストレス応答、生存など様々な細胞機能が制御される。一方、その制御破綻は癌、糖尿病、自己免疫疾患など、難治性疾患の原因となることが知られている。近年、MAPK 経路の下流で働く複数の転写因子が O-GlcNAc 化により活性制御されることが判明し、本経路と O-GlcNAc 化の関連性が示された。そこで本研究では、O-GlcNAc 化が MAPK 経路の構成分子や活性調節分子に生じることによって本経路の活性を直接制御するか検証すると共に、その生理的意義を解明することを目的に研究を

行なった。

本研究ではまず、MAPK 経路の構成分子の中から O-GlcNAc 化される基質を探索し、発癌に密接に関わる分子を生理的基質として同定した。そこで、当該分子の機能に与える O-GlcNAc 化の影響を検証した結果、O-GlcNAc 化によって蛋白質の構造変化が誘導され、その活性が増進することを見出した。さらに、この分子の O-GlcNAc 化を細胞内で増進させることで、細胞増殖並びに腫瘍形成が増強することも示した。そこで次に、癌に特徴的な細胞内糖代謝環境がこの分子の O-GlcNAc 化状態に影響を与えるか検証した。癌細胞においては解糖系の異常亢進によって細胞内のグルコース流入量が増進し、糖代謝が活発になっており、それに伴って細胞内蛋白質の O-GlcNAc 化が亢進することが知られている。そこで、活性型 HIF-1 $\alpha$  の過剰発現により癌糖代謝異常を模倣したところ、本分子の O-GlcNAc 化の著明な亢進が認められた。以上の結果から、癌細胞では MAPK 経路関連分子の O-GlcNAc 化が異常に亢進しており、その結果 ERK シグナルが増強されて腫瘍形成を促進していることが示唆された。