

# Notchシグナルの機能と制御機構

講演者 伊藤 素行

〈名古屋大学高等研究院 特任准教授〉

日時: 2010年5月18日(火)

16:00 ~ 17:00

場所: C棟4階セミナー室

Notchシグナルは、線虫からヒトまで進化上よく保存されており、発生過程で複数の組織で繰り返し働くことが知られる重要なシグナル伝達経路の一つである。Notch受容体は、リガンドとの結合により、活性化され、その細胞内ドメインが核内へ移行した後、DNA結合因子 CSLと結合し、標的遺伝子の活性化を行うことが知られている。しかしながら、その生理機能の多様性と制御機構については、不明な点も多く残されている。

我々は、Notchシグナルの発生過程における生理機能や制御機構の解明を目指して、ゼブラフィッシュや哺乳類培養細胞などを用いて以下の様な研究を行っている。

## 1) Notchリガンドの生理機能とリガンド活性化の分子機構の解明

NotchリガンドにはDelta, Jaggedという、2つのファミリータンパク質が存在する。我々は、Notchシグナル伝達経路に異常のあるゼブラフィッシュ変異体 mind bomb (mib) の原因遺伝子mibを同定し、Mibが、NotchのリガンドであるDeltaをユビキチン化するユビキチンリガーゼであり、膜上のDeltaを細胞内に取り込むのを促進することで、隣接する細胞のNotch細胞外領域をDelta発現細胞側へ引き抜き、Notchの細胞内領域の核内移動を効率化するという機構を提唱した(Itoh, M et al., *Dev. Cell*, 2003)。その後の研究により、Notchのもう一つのリガンドであるJaggedもまた、Mibによって、ユビキチン化され、活性化されることが明らかとなってきた。最近、我々は、ゼブラフィッシュJagged1の機能解析を行い、Jagged-NotchシグナルがDelta-Notch機能とは、全く独立して脊索や骨の形成に関与する機能を持つことが分かってきた(未発表)。

## 2) Notchタンパク質の制御によるNotchシグナル活性制御

Notchシグナルの活性化には、核内へ移行したNotch細胞内ドメインが、CSL (GBF-1, suppressor of hairless, LAG-1)、Mastermind (MAM) と転写活性化能を持つ3者複合体形成することが重要であるが、その3者複合体形成を制御する機構についてはこれまで不明であった。最近、我々は、Nemo like kinase (NLK) と呼ばれるリン酸化酵素が、Notchタンパク質をリン酸化すること、また、NLKによるNotchタンパク質のリン酸化が、Notchシグナルの活性化を負に制御することを見出した。このNLKによるNotchシグナル抑制化機構を詳細に調べたところ、NLKによりリン酸化されたNotchは、CSLとMAMとの3者複合体形成能が低下していることが明らかとなった。さらに、ゼブラフィッシュ発生過程で、NLKを機能阻害すると、Notch活性が増強され、神経分化が抑制された。これらのことから、NLKは、Notchタンパク質のリン酸化による転写活性複合体形成阻害によりNotchシグナルを抑制し、神経分化のタイミングをコントロールする事が明らかとなった (Ishitani T et al., *Nature Cell Biology* 2010)。

問い合わせ ボディプラン研究グループ  
平野 真理子  
TEL: 078-306-3149 (ext : 4301)  
E-mail: hiramari@cdb.riken.jp