

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成 28 年 4 月 15 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所 属 機 関 名 東北大学 大学院 薬学研究科
職 名 准教授
研 究 代 表 者 野口 拓也

下記のとおり平成27年度の共同研究成果を報告します。
記

(課題番号: 15016)

1. 共同研究課題名	LKB1 分解阻害剤開発における分子基盤の確立			
2. 共同研究目的	LKB1 の分解機構を詳細に検討するとともに、メタボリック症候群や癌患者に見られる LKB1 の発現量低下の分子機構を明らかにする。			
3. 共同研究期間	平成 27 年 4 月 1 日 ～ 平成 28 年 3 月 31 日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属部局等	職名等	役 割 分 担	
(研究代表者) 野口 拓也	東北大学大学院 薬学研究科	准教授	研究統括・遂行	
(分担研究者) 高橋 未来 工藤 勇氣 土田 芽衣	同上 同上 同上	大学院生 大学院生 学部学生	研究遂行 研究遂行 研究遂行	
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	分子細胞制御学分野	氏 名	徳永 文稔

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

6. 共同研究計画

LKB1 はインスリン抵抗性を改善させる因子として、メタボリック症候群や癌の治療ターゲットとして注目されているが、メタボリック症候群の患者や癌患者ではその発現量が低く抑えられていることが多い。そこで我々は、LKB1 のタンパクレベルでの発現量調節機構に着目し、LKB1 をユビキチン化しプロテアソームによる分解を導くユビキチンリガーゼのスクリーニングを行ってきた。その結果、25種類のユビキチンリガーゼが、LKB1 との結合を介して LKB1 のユビキチン化を担っていることが示唆された。本共同研究においては、下記の2点についての課題を遂行する。

課題 1. スクリーニングで同定されたユビキチンリガーゼを癌細胞においてノックダウンし、LKB1 の発現量の変化を検討することで、LKB1 の分解を担っているユビキチンリガーゼを同定する。

課題 2. 同定されたユビキチンリガーゼによる LKB1 分解機構を明らかにし、LKB1 の分解抑制をターゲットとした創薬開発を行うための分子基盤を確立させる。

7. 共同研究の成果

本共同研究においては、ユビキチンリガーゼのスクリーニングによって絞られた25種類の分子のうち、特にスコアの高かった8種類の分子において MEF 細胞及び RAW264.7 細胞において CRISPR/Cas9 システムを用いてノックアウト細胞を樹立し、LKB1 との関連を解析してきた。その結果、本共同研究における最重要課題である課題 1 に関して、LKB1 の分解を担っているユビキチンリガーゼとして RNF ファミリーの分子を同定することができた。現在はそのノックアウト細胞を用いて、生理的条件下での LKB1 分解の寄与を検討しており、特に脂肪酸の投与によって LKB1 の分解が促進されることを突き止めた。また、スクリーニングで同定された8種類の分子の中には、興味深いことに LKB1 を分解するユビキチンリガーゼを分解に導き、LKB1 を安定化させる機能を持つ分子が含まれていたことも明らかになった。現在は、LKB1 の分解および安定化に関与する2種類のユビキチンリガーゼを重点的に解析している。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載, 又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお, 論文の場合は, 別刷りを1部提出してください。)

該当なし