

ES2

Monad(WDR92) と R2TP 複合体の細胞死における役割

大阪大学歯学部薬理学教室 佐伯万騎男

Monadは我々が2006年にアポトーシス誘導因子としてクローニングした分子であり、WD40リピートドメインをもつ蛋白質であることがわかり、HUGO Gene Nomenclature CommitteeによりWD repeat domain 92 (WDR 92)と登録された。さらにMonadはTNF- α およびcycloheximideにより誘導されるアポトーシスを増強すること、またその作用はCaspaseを介したものであることを報告してきた。しかし、Monadのアポトーシス増強メカニズムについては明らかになっていない。

我々はアフィニティー精製と質量分析によりMonadの結合蛋白質として2008年にRPAP3を、さらに2009年にはゲノムの安定性に必要であることやDNA修復における働きが注目されているReptinを同定した。2010年には新たな結合分子としてPIH1D1を同定した。その後、他のグループからもReptin、Pontin、RPAP3、PIH1D1が複合体を形成することが報告され、現在R2TP複合体と呼称されるに至っている。これらR2TP複合体の構成蛋白は細胞生存に働くことを報告してきた。MonadはR2TP複合体の細胞生存作用に対し抑制的に働くことと推測される。

R2TP複合体の働きは不明な点が多いが、R2TP複合体がcasein kinase 2によるTEL2のリン酸化を介してTEL2に結合し、mTORなどを安定化させることがde LangeのグループからMolecular Cellに報告されたことで、細胞生存に働く分子メカニズムの一端が明らかになりつつある。

R2TP複合体の構成蛋白であるPontinとReptinはAAAファミリー蛋白に属するATPaseとしてその構造にも関心が持たれている。アポトソーム形成に中心的な役割を果たすApaf-1もAAAファミリー蛋白に属するが、進化の過程でCED-4にはなかったATPase抑制ドメインとしてのWD repeatを獲得した。このような構造的観点からMonadのR2TP複合体抑制メカニズムについて考察したい。



佐伯万騎男 (さえき まきお)

平成 7 年 3 月 大阪大学歯学部卒業

平成 7 年 4 月 大阪大学歯学部薬理学教室助手

平成 13 年 4 月 文部科学省在外研究員、長期在外研究員（甲種研究員）により米国テキサス大学医学部 Ferid Murad 研に留学（10 月帰国）

平成 18 年 8 月 大阪大学大学院歯学研究科顎口腔病因病態制御学講座（薬理学教室）講師