

Notch シグナルの温度依存性 (Temperature dependency of Notch signaling)

野村 真

(京都府立医科大学大学院医学研究科)

Notch シグナルは多細胞生物において高度に保存されたシグナル伝達系の1つであり、細胞の増殖、分化、細胞の運命決定の制御に重要な役割を果たしている。Notch シグナルは細胞膜タンパク質である Delta などのリガンドが同じく細胞膜貫通型タンパク質である Notch 受容体に結合することにより細胞内に伝達される。Notch シグナルの伝達には様々な酵素やエフェクター分子が関与しており、これらの分子の発現や局在は Notch シグナルの活性に大きな影響を及ぼす。

Notch シグナルの温度依存性についてはショウジョウバエで研究が進んでいる。Notch 受容体の細胞外ドメインには糖鎖が付加される。この糖鎖修飾を制御する酵素の機能を欠失した変異体は 25°Cでは正常に発生するが、30°Cでは神経系の発生に異常が生じる。これは、高温環境下では糖鎖修飾の無い受容体が適切に folding されないことに起因すると考えられている。また、ショウジョウバエでは Notch シグナルの活性は温度にかかわらず一定のレベルに補償されている。この温度補償性には Notch 受容体のエンドサイトーシス経路が重要な役割を果たすことが知られている。Notch 受容体がエンドサイトーシスされると、受容体の切断を介してシグナルを正に伝達する経路、またライソゾーム中で受容体を分解することによりシグナルを負に制御する経路が存在する。これらの経路の活性化には Deltex、Suppressor of Deltex [Su(Dx)]と呼ばれるエフェクター分子が関与しており、これらの分子の機能によって Notch 受容体はリガンド非依存的に細胞内に取り込まれる。胚体外の温度変化に伴いこれらのエンドサイトーシス経路のバランスが調節され、総和としてのシグナル活性を保つ機構が存在することが明らかとなっている。

参考文献:

- Ishio A et al. *J. Biol. Chem.* 290: 505-519 (2014).
- Shimizu H et al. *Cell* 15: 1160-1174 (2014)

