

1. 所属機関・職名・氏名：東北大学大学院薬学研究科細胞情報薬学分野・助教
小原 祐太郎
2. 研究課題名：神経細胞におけるNGFのERK5活性化機構とその生理的意義の解明について
3. 米国側研究機関・共同研究者：オレゴンヘルスサイエンス大学ボーラム研究所
Philip Stork
4. 派遣期間：平成20年8月1日～平成20年8月31日
5. 研究の概要、成果および意義（1000字）：

MAPKファミリーに属するERK5は、増殖因子や神経栄養因子などによって活性化されるリン酸化酵素である。われわれは神経細胞におけるERK5の生理的な意義について検討を加えてきた。まず、神経細胞のモデル細胞のPC12細胞をNGFおよびジブチリルcAMPで刺激すると、両薬物によりERK1/2は持続的に活性化されたが、ERK5はNGFのみによって活性化された。PC12細胞の神経細胞への分化に関するERK5の関与を検討したところ、NGFによるPC12細胞の分化はERK5選択的阻害薬のBIX02188により顕著に抑制された。さらに、ERK5のキナーゼ活性を消失させた変異体やERK5活性化因子のMEK5のドミナントネガティブ体によっても、NGFによるPC12細胞の分化は有意に抑制されたが、ジブチリルcAMPによる分化に対しては全く影響を与えなかった。つまり、NGFはERK5を活性化させることにより、PC12細胞の形態的な分化を誘導していることが示唆された。一方、NGFによるERK5活性化機構を低分子量G蛋白質のRasやRap1の関与に焦点をあてて検討した。まず、Rasのドミナントネガティブ体（RasN17）をアデノウイルスを用いてPC12細胞に過剰発現させたところ、NGFやEGFによるERK1/2の活性化が顕著に抑制された一方、両薬物によるERK5の活性化は全く影響されなかった。また、恒常的に活性化しているRas変異体（RasV12）を過剰発現させたところ、ERK1/2の恒常的な活性化が引き起こされたがERK5は全く活性化されなかった。また、Rap1を不活性化するRap1GAPを細胞に過剰発現させても、NGFやEGFによるERK5の活性化は阻害されなかった。さらに、Rap1を活性化させるGEFであるC3GをsiRNA法を用いてノックダウンしても、ERK5の活性は抑制されなかった。以上より、NGFによるERK5の活性化には低分子量G蛋白質のRasとRap1は関与しないことが明らかとなった。これらの成果は、科学誌の*J Biol Chem*に投稿され、現在リバイス中である。

6. その他（実施上の問題点、特記事項）

比較的長期にアメリカに滞在するので、医療保険などの加入費も支給していただければ、派遣研究者に喜ばれると思います。*日本学術振興会国際交流事業“外国人研究者招聘”では、来日する外国人研究者にも滞在中の保険加入費用も支給されます。

◎参考資料があれば、添付ください。