

グローバル COE 特別セミナー

生物化学専攻セミナー

日時：平成 21 年 5 月 9 日（土） 10:00 ~ 11:30

場所：理学部 3 号館 3 階 327 号室

講師：山梨 裕司 教授

（東京大学医科学研究所 癌・細胞増殖部門 腫瘍抑制分野）

演題：受容体型チロシンキナーゼの細胞内からの活性化：
神経筋シナプスの形成とその破綻による筋無力症について

要旨：

一般に、受容体型チロシンキナーゼは細胞外環境からの刺激を細胞内シグナルに変換する機能分子であると理解されている。例えば、骨格筋収縮の運動神経支配に必要な神経筋シナプスの形成期においては、運動神経末端由来の糖蛋白質 Agrin によって、筋管上の受容体型チロシンキナーゼ MuSK が細胞外から活性化され、アセチルコリン受容体の凝集に代表される後シナプス分化が誘導されると理解されてきた。しかしながら、我々は、独自に発見したアダプター様分子である Dok-7 が細胞内から MuSK を活性化する能力を持つことや、MuSK と同じく、神経筋シナプスの形成に必須の機能分子であることを明らかにしている。一方、最近の研究から、マウスの胎生期において、運動神経や Agrin に非依存的であり、かつ、MuSK 依存的な後シナプス分化が誘導され、それが Agrin 依存的なシナプス形成の場を制御していることが分かってきた。今回、我々は、Dok-7 が MuSK の機能に必須の活性化因子であることを明らかにし、また、Agrin による MuSK の活性化にも Dok-7 が必要であることを発見した。さらに、Dok-7 による MuSK の活性化には後者の細胞外領域も膜貫通領域も不要であり、Dok-7 が MuSK の細胞内領域に直接作用し、活性化することを解明している。これらの結果は、Dok-7 が MuSK の第一義的な活性化因子であることを示すものであり、細胞内のアダプター様分子（Dok-7）による受容体型チロシンキナーゼ（MuSK）の直接的な活性化と言う新たなシグナル伝達機構の神経筋シナプス形成における重要性を物語っている。本セミナーでは、我々自身が発見した DOK7 型筋無力症との関連を含め、Dok-7/MuSK シグナルに関する最新の知見を御紹介する。

参考文献：

Inoue A *et al.* Dok-7 activates the muscle receptor kinase MuSK and shapes synapse formation.

Science Signaling, **2**: ra7, 2009.

Beeson D *et al.* Dok-7 mutations underlie a neuromuscular junction synaptopathy.

Science, **313**: 1975-1078, 2006.

Okada A *et al.* The muscle protein Dok-7 is essential for neuromuscular synaptogenesis.

Science, **312**: 1802-1805, 2006.

Yamanashi Y & Baltimore D. Identification of the Abl- and rasGAP-associated 62 kDa protein as a docking protein, Dok. *Cell*, **88**: 205-211, 1997

世話人：理学系研究科生物化学専攻教授 飯野雄一 （内線 23033・23034）