

27PB-am080S

GSK3 β による Snail の不安定化と KSHV による Snail の安定化

○寺尾 友岐¹, 松本 遼太郎¹, 渡部 匡史¹, 藤室 雅弘¹ (京都薬大・細胞生物学)

【目的】カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (KSHV) は AIDS 患者のカポジ肉腫から単離同定されたヘルペスウイルスである。AIDS 患者においてカポジ肉腫 (KS) や原発性体腔液性リンパ腫 (PEL) を引き起こす。KSHV は潜伏感染中に核内蛋白質 LANA を発現し、LANA は KSHV の DNA 維持と細胞のがん化に関与する。大腸がん発症や初期発生に関与する Wnt シグナルは β -カテニンの安定化で活性化し、 β -カテニンの不安定化で抑制される。 β -カテニンは GSK3 β によりリン酸化され、ユビキチン依存的な分解を受ける。我々は、LANA が核内で GSK3 β を拘束 (阻害) し、 β -カテニンの分解を抑制することで Wnt シグナルを活性化することを報告してきた。また、転写因子 Snail はがん細胞転移に関わる因子で、GSK3 β によりリン酸化を受け、ユビキチン依存的に分解される。そこで今回、我々は LANA が GSK3 β を介した Snail の不安定化にどのような影響を与えるか解析した。

【方法・結果】HeLa 細胞に Snail、GSK3 β 、LANA の発現プラスミドをトランスフェクションし、ウエスタンブロット法により Snail の安定化を比較した。その結果、GSK3 β の共発現では Snail は不安定化し、この Snail の不安定化は完全長 LANA との共発現でキャンセルされた。また、GSK3 β 結合能を欠損した LANA は Snail を安定化しなかった。次に GSK3 β の不活性化に関わる Ser9 を Ala や Asp に置換した GSK3 β S9A (恒常的活性化体)、GSK3 β S9D (恒常的不活性化体) は、野生型 GSK3 β と比較し Snail の安定化に顕著な変化を示さなかった。

【考察】LANA により Snail の分解系が破綻し安定化すること、さらに LANA による Snail の安定化には LANA の C 末端領域が重要であることが推察された。現在、LANA や C 末端欠損 LANA が GSK3 β の局在に影響するか解析している。