琉球大学学術リポジトリ

ゴナドトロピン放出ホルモン受容体刺激後のシグナル伝達におけるPyk2の役割

メタデータ	言語:
	出版者: 琉球大学
	公開日: 2021-06-18
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: Okitsu, Shiho, 澳津, 志帆
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/48587

（別紙様式第３号）

論　文　要　旨

論　文　題　目

Roles of Pyk2 in signal transduction after gonadotropin-releasing hormone receptor stimulation
（ゴナドトロピン放出ホルモン受容体刺激後のシグナル伝達における Pyk2 の役割）

氏　名　澳津志帆　印

【背景】Proline-rich tyrosine kinase 2 (Pyk2) は、蛋白質のチロシン残基をリン酸化する非受容体型のプロテインキナーゼである。Pyk2 は神経細胞に多量に存在し、神経伝達物質やホルモンにより活性化される。私は、以前、ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) を産生する神経細胞の培養細胞 (GT1-7 細胞) を用いて、細胞内カルシウムイオンの増加による Pyk2 の活性化の分子機構を明らかにした。Pyk2 の生理機能には、MAP キナーゼの中の extracellular signal-regulated kinase1/2 (ERK1/2) が関与することが報告されている。これまでに GnRH 受容体刺激によりヘパリン結合型上皮成長因子 (HB-EGF) の前駆体の切断が起こり、産生された HB-EGF が EGF 受容体 (EGFR) を活性化することで ERK1/2 が活性化されることが報告されていた。一方で、他の細胞系では、Pyk2 が growth factor receptor-bound protein 2 (Grb2) と直接に結合して ERK1/2 の活性化に至る系が報告されていた。

【目的】今回私は、GnRH 受容体刺激後の Pyk2 による ERK1/2 の活性化機構として、前述の 2 つ

Pyk2 は Grb2 と結合して既知の classical pathway を介して ERK1/2 を活性化することが明らかになった。私達は、以前に、secreted alkaline phosphatase assay (SEAP assay) 法を用いて proHB-EGF の切断反応を検出する系を開発した。今回、この系を用いて GnRH 受容体刺激後の proHB-EGF の切断反応への ERK1/2 の関与について検討した。ERK1/2 の活性化を阻害する 3 種類の薬物によって切断反応が抑制された。

【まとめ】GnRH 受容体刺激により活性化された Pyk2 は Grb2 に直接結合して ERK1/2 を活性化させることが明らかになった。その結合には Pyk2 の 881 番目のチロシン残基のリン酸化が重要であることが示唆された。さらに ERK1/2 の活性化が proHB-EGF の切断に関与することが明らかになった。

【結語】Pyk2 により活性化された ERK1/2 が EGFR を活性化させて、ERK1/2 の活性化が増強される可能性がある。今回の研究結果は、神経細胞における Pyk2 の生理機能を解明する上で重要な知見を提供するものである。