

イノベーションシステム整備事業  
先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム  
「翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の形成」  
第 56 回 プロテオーム医療創薬研究会

【実施日】 2014 年 7 月 1 日(火) 18:00~19:00

【会 場】 横浜市立大学 B441 セミナー室

【来場者】 35 名

【内 容】

演題：「新規がん抑制遺伝子 FLCN の機能解析」

講師：馬場理也 先生

(熊本大学大学院先導機構 国際先端医学研究拠点施設 特任准教授)

発表要旨：FLCN は遺伝性過誤腫症候群である Birt Hogg Dub é Syndrome(BHDS)の責任遺伝子として、2002 年にクローニングされた。BHDS は腎腫瘍、皮膚の過誤腫、肺の嚢胞を3主徴とする常染色体優性の遺伝病で、FLCN に機能欠損型の胚細胞変異を持つ。腎腫瘍ではさらに対立遺伝子の欠失または変異を認め、FLCN は Knudson の two hit theory に従う古典的ながん抑制遺伝子である。FLCN がコードするタンパク質 (FLCN) は、579 アミノ酸からなる既知のドメイン構造を持たない機能未知の蛋白質である。一方で、線虫、ショウジョウバエから哺乳類に至るまで保存されていることから、がん抑制遺伝子としてのみならず、生体において重要な役割を果たしている可能性が示唆されていた。

演者らは、FLCN 結合タンパク質のクローニングとその遺伝子改変マウスを用いた解析を通して、FLCN の機能解析を行ってきた。その結果、互いに相同性があり (Identity:49%, Similarity:74%)、機能未知で既知のドメイン構造を持たない新規の FLCN 結合蛋白質 FNIP1, FNIP2 を同定した。FLCN は FNIP1 並びに FNIP2(FNIPs)を介して、エネルギー感知スイッチの役割を果たす 5' AMP

activated protein kinase (AMPK)と結合し、FNIP1 とともにリン酸化を受けることから、生体の代謝の調節に関与することが示唆された。さらに FLCN と FNIPs は生体の代謝調節に関与し、様々な生命現象において非常に重要な役割を果たしていることを明らかとした。

プロテオミクス技術を活用して展開した極めて興味深い機能解析の結果を踏まえて、その翻訳後修飾レベルでの分子機構、バイオマーカーや創薬標的としての有用性などに関して、活発な議論が交わされた。