

研究テーマ：プロテオミクスにより同定された EGF 受容体下流新規タンパク質の網羅的解析	
研究代表者（職氏名）： 小西博昭	連絡先 (E-mail) : hkonishi@pu-hiroshima.ac.jp
共同研究者（職氏名）: 大田毅	

研究成果の概要

昨年の研究計画に以下の新規タンパク質の機能解析を行うと記した。

FLJ21610

875 アミノ酸から構成される新規タンパク質である。構造上、カルボキシル末端に ATPase と相同性を持つようであるが、その機能はまったく不明である。

FLJ00022

344 アミノ酸よりなる新規タンパク質で、以前解析した CFBP(CD2AP family-binding protein) と全体で 34%の相同性を持つ。

これに関して解析した成果を以下に記す。

FLJ21610 タンパク質は、これまでに我々を含めた 4 つの独立したグループからリン酸化プロテオミクスを行った過程で、新規のチロシンリン酸化タンパク質として同定された。また、453 番目のチロシンがリン酸化されることも複数のグループから報告されたが、その機能については明らかにされていなかった。我々はこのタンパク質の 500 から 550 番目のアミノ酸部分がプロリンに富むことから、ここに SH3 領域を持つタンパク質が結合すると予想し、結果として Grb2 がその SH3 領域を介して結合することを明らかにした。さらに、453 番目のチロシンのみならず、105 番目のチロシンも EGF 刺激により細胞内でリン酸化され、それらのリン酸化も Grb2 との結合に重要であることを見出した。また、453 番目のチロシンは Erk の活性化因子である Shp2 が結合するサイトであることも見出し、結果としてこのタンパク質は細胞増殖や細胞のがん化に重要であるリン酸化酵素を制御することを明らかにした。我々は FLJ21610 タンパク質を GAREM (Grb2 associated regulator of Erk/MAPK) と命名し、論文発表した。

FLJ00022 に結合する因子について質量分析器による解析を行い同定したところ、ESCRT(endosomal sorting complexes required for transport)-I の構成因子が多数含まれていた。ESCRT(Endosomal Sorting Complex Required for Transport)-I の構成因子と同一であり、CFBP とこのタンパク質はヒトの MVB(Multi vesicular body)12A および B タンパク質であった。ESCRT とは細胞膜上の受容体タンパク質がエンドサイトーシスにより取り込まれる際に重要な働きをするタンパク質複合体である。これまで、MVB12A、B はほぼ同様の働きを持つとの報告があるが、我々の解析では CD2AP は MVB12A のみしか結合しない。また、MVB12A はユビキチンと結合するが、MVB12B は、それ自身がユビキチン化される。また、MVB12B は A(CFBP)と同様にチロシンリン酸化されるが、その役割は不明である。今後、この 2 種類

のタンパク質についてリン酸化の意義を中心に、それらの機能の共通性や相違を比較しながら、EGF 受容体の分解経路への関与について詳細に解析する予定である。

発表論文

- 1 . GAREM, a novel adaptor protein for Growth factor receptor-bound protein 2 (Grb2), contributes to cellular transformation through the activation of Extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling.
Tashiro, K., Tsunematsu, T., Okubo, H., Ohta, T., Sano, E., Yamauchi, E., Taniguchi, H., and **Konishi, H.***
J. Biol. chem. 284: 20206-20214 (2009) (*corresponding author)

- 2 . プロテオミクスによるタンパク質リン酸化の解析
山内英美子、石野洋子、**小西博昭** 生体の科学 60(2), 151-157, 2009

- 3 . D-dopachrome tautomerase is a candidate for key proteins to protect the rat liver damaged by carbon tetrachloride.
Hiyoshi, M., **Konishi, H.**, Uemura, H., Matsuzaki, H. Tsukamoto, H. Sugimoto, R., Takeda, H., Dakeshita, S., Kitayama, A., Takami, H., Sawachika, F., Kido, H., and Arisawa, K.
Toxicology 255, 6-14 (2009)

- 4 . Contribution of peroxisome-specific isoform of Lon protease in sorting PTS1 proteins to peroxisomes.
Omi, S., Nakata, R., Okamura-Ikeda, K., **Konishi, H.***, and Taniguchi, H.
J. Biochem. 143, 649-660 (2008) (*corresponding author)

- 5 . Novel tyrosine phosphorylated and cardiolipin-binding protein CLPABP functions as mitochondrial RNA granule.
Sano, E., Shono, S., Tashiro, K., **Konishi, H.***, Yamauchi, E., and Taniguchi, H.
Biochim. Biophys. Acta-Molecular Cell Research 1783, 1036-1047 (2008)
(*corresponding author)