神経系における ERK5 の役割について

小原祐太郎, 石井 邦明

様々な細胞の増殖や分化を担う MAPK ファミリーは、多種のアイソフォームから構成される。Coulombe らの総説では、ERK1/2, JNK1/2/3, p38 $\alpha/\beta/\gamma/\delta$ および ERK5 がクラシカル MAPK として、さらに ERK3, ERK4, NLK および ERK7 がアティピカル MAPK として分類されている(1)。各アイソフォームのキナーゼ部位はそれぞれ相同性があるが、MAPKK によりリン酸化されるスレオニンとチロシン残基については、ERK7 を除くアティピカル MAPK アイソフォームには保存されておらず、その活性化機構については不明な点が多い。これらの MAPK アイソフォームの中で最も代表的なものが ERK1/2 である。古くから ERK1/2 シグナルを抑制する阻害薬が見出されていたことが、多くの研究の対象とされてきた理由の一つである。後に、JNK や p38 の阻害薬も登場し、これらアイソフォームのストレス負荷時における役割などを中心に解析されてきた。一方、ERK5 のノックアウトマウスの解析は 2000 年代半ばから行われてきたが(2)、2008 年に最初の ERK5 シグナル阻害薬(3)が報告されるまでは、今日ほどのペースで ERK5 関連の論文が出版されてはいなかったように思う。また、かつては最近のような遺伝子導入効率が改善された関連試薬・機器がなかったため、ERK5 変異体などを用いた初代培養神経系における役割についての解析が遅れていた。私たちは 2000 年代半ばから、この神経系における ERK5 の活性化機構とその役割の解明を研究テーマとして取り組んできた。

ERK5 は増殖因子や神経栄養因子などにより活性化されるが、単なる cAMP や Ca^{2+} 刺激で活性化することは稀である。これらの増殖因子は低分子量 G タンパク質の Ras や Rap1 の活性化を介して ERK1/2 を活性化することがよく知られているが、ERK5 が活性化される際に介在する低分子量 G タンパク質については、相反する知見が混在しよく理解されていない(4)。私たちの実験系では、NGF や EGF は Ras や Rap1 を介して ERK1/2 を活性化するが、これらの G タンパク質は ERK5 の活性化には関係がないという結果を得ている(5)。また、神経細胞のモデルである PC12 細胞やラット上頸神経節由来の交感神経細胞において、ERK5 活

性を阻害すると、神経突起・軸索の伸展やチロシンヒドロキシラーゼの発現レベルが減弱し、カテコールアミンの生合成が抑制された(5 および未発表データ)。さらに、ラットグリオーマ細胞においては、ERK5 が神経栄養因子である GDNF の遺伝子発現を促進した(6)。つまり、神経細胞の分化過程あるいはグリア細胞による神経細胞の保護作用における ERK5 の不可欠な役割が示唆されている。Xia らのグループは、神経のプロジェニター細胞から神経細胞への分化に関して、ERK5 が必要十分な役割を担うことを報告した(7)。さらに、近年 ERK5 ノックアウトマウスを用いて海馬における神経発生や記憶形成にも ERK5 が重要な役割を担うことを報告した(8, 9)。本稿で紹介した ERK5 の神経系における生理的な役割がさらに詳細に解明されると、神経機能の異常に起因する病態の解明や ERK5 シグナルが創薬の標的になることが期待される。

文 献

- 1) Coulombe P, et al. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1773:1376-1387.
- 2) Hayashi M, et al. *J Mol Med*. 2004;82:800-808.
- 3) Tatake RJ, et al. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;377:120-125.
- 4) Obara Y, et al. *Mol Pharmacol*. 2010;77:10-16.
- 5) Obara Y, et al. *J Biol Chem*. 2009;284:23564-23573.
- 6) Obara Y, et al. *Cell Signal*. 2011;23:666-672.
- 7) Liu L, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:9697-9702.
- 8) Pan YW, et al. *J Neurosci*. 2012;32:6444-6455.
- 9) Pan YW, et al. *J Biol Chem*. 2012;287:23306-23317.

キーワード：MAPK, ERK5

山形大学 医学部 薬理学講座 (〒990-9585 山形市飯田西 2-2-2)

E-mail: obaray@med.id.yamagata-u.ac.jp 原稿受領日：2012 年 12 月 26 日、依頼原稿

Title: Roles of ERK5 in neuronal cells. Author: Yutaro Obara, Kuniaki Ishii