

## 別紙 4

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

## 主 論 文 の 要 旨

論文題目 Mib1 は Snx18 を介した dynamin 2 の誘導を制御し Dll1 の  
エンドサイトーシスを促進して Notch シグナル活性化に寄与する  
氏 名 岡野 誠

## 論 文 内 容 の 要 旨

Notch シグナル伝達は個体の正常な発生や恒常性の維持を制御する重要なシグナル伝達の一つである。Notch 受容体は細胞膜上で Notch 細胞外ドメインと Notch 細胞内ドメインが会合したヘテロ二量体として存在し、Delta や Jagged 等のリガンドと結合した後、リガンドのエンドサイトーシスに伴って Notch 細胞外ドメインが乖離する。その後、Notch 細胞内ドメインは切断され核内に移行し、標的遺伝子を活性化する。Mind bomb1 (Mib1) はリガンドをユビキチン化しエンドサイトーシスを誘導して、Notch シグナル伝達を正に制御していることが報告されている。他方、Notch シグナル伝達は dynamin などのエンドサイトーシス因子によって厳密に制御されていることが報告されているが、Mib1 とエンドサイトーシス因子がどのように協調して Notch シグナル伝達活性化を制御しているかは不明な点が多い。本研究では Notch 細胞外ドメインタンパク質を用いて、Notch リガンドの一つである Delta-like1 (Dll1) 活性化における Mib1 とエンドサイトーシス因子の機能を解析した。

まず、Notch 細胞外ドメインの Dll1 への結合によって Mib1 のユビキチンリガーゼ活性が上昇し、Dll1 をユビキチン化することを明らかにした。更に Mib1 は Notch 細胞外ドメインと結合した Dll1 のエンドサイトーシスを誘導し、Dll1 への dynamin 2 の誘導を促進することが明らかとなった。次に、dynamin と相互作用し細胞膜に誘導することが知られている Snx18 が Notch シグナル伝達に寄与するか検討したところ、Snx18 は Notch 細胞外ドメインのエンドサイトーシスと Notch

シグナル活性化を促進していることを新たに発見した。更に **dynamin 2** と **Snx18** の相互作用は **Mib1** のユビキチンリガーゼ活性依存的に増加することを見出した。

これらの結果から、1) **Dll1** が **Notch** 細胞外ドメインと結合すると **Mib1** のユビキチンリガーゼ活性が上昇し **Dll1** をユビキチン化する。2) **Mib1** のユビキチンリガーゼ活性依存的に **Snx18** を介して **Dll1** へ **dynamin 2** を誘導する。3) **dynamin 2** の結合により **Dll1** のエンドサイトーシスが促進し、**Dll1** と結合する **Notch** 細胞外ドメインの乖離による **Notch** シグナルの活性化を促す、というモデルを提唱する。