



2024 10 4

Pに とゆよ  
 マイト シポわ  
 ド デ RAS/MAPK キデ と

」 に ア  
 ● つ よド デ <sup>1</sup>に つ ら  
 LZTR1 <sup>2</sup>に ニ わ わ つ まっ ほ  
 ● わ つ ら  
 でLZTR1 ざよ つ よ RAS ノガ <sup>3</sup>に らほ  
 ● つ ら と っ に わ よ MEK  
 とっ ま ら づえ に らほざ

」  
 ド デ でてわ つ  
 と RAS/MAPK キデ <sup>4</sup>に に ま らほざ ド  
 デ に づ っ ら LZTR1 つ らよへづ  
 て に わ つぎ ニ に 1  
 に に マイトシポ 上 つ  
 に  
 つ ら LZTR1 わみ に キ ド デ  
 と ほ  
 でてわ ほざ  
 つ RAS ビヒ に RIT1 づ MRAS ノガ に ま らほ  
 2020 と LZTR1 RAS わ オ ざよ つ  
 よ づわ ほ に つ LZTR1に わ  
 つ RAS ノガ ほこほで わ ざ づわ まっ えと  
 ほ RASに マイトシポ えづで つに  
 と で よ づ らほざ  
 2024 10 1 と JCI Insight  
 と らほ



」で

に

ドデ と PTPN11 SOS1 RAF1 RIT1 KRAS MRAS  
 でてRAS/MAPK キデ に と わ  
 2005 とドデ に つよグ リ <sup>5</sup>に HRAS  
<sup>6</sup>つよづわ に RAS/MAPK キデ に  
 に ドデ に つよづわ えと  
 RASopathies づ と ほ  
 2015 と にキ よ  
 づっ LZTR1 わドデ と ほ  
 に わざ つ つ  
 LZTR1 ノガ つ1 に ニ に まら みにに にマエ  
 トシポ えつ ほじ つ 2020 LZTR1  
 ほこほで RAS ノガ わ オ <sup>(7)</sup> ざよ づわ ほ  
 シポ 上 つ わ ドデ に マエト

に

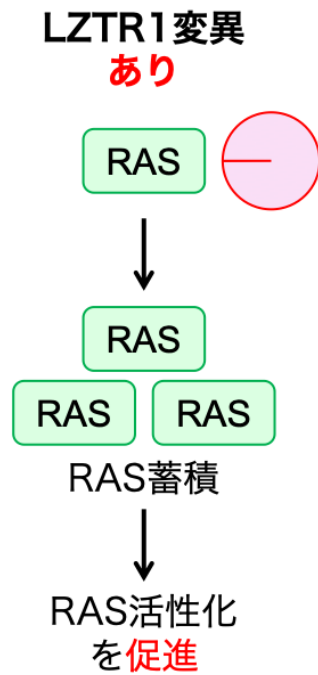
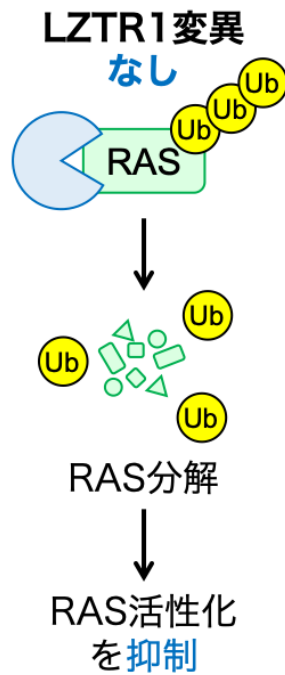
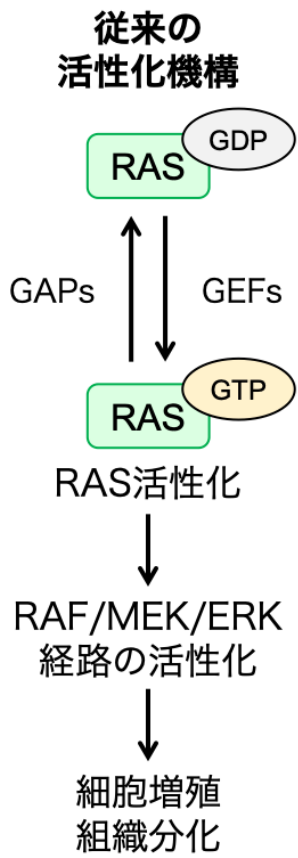
に お  
 おゆ に  
 えそ も さ に キ つ ら LZTR1に  
 つよ R409C つ R412C 412 に ニ カト  
 え ア と と ざよ LZTR1 わ ほ  
 に わ じ つ に じてわ ほ  
 ほ わ に わ づり に  
 まら RAS ノガ と RIT1 づ MRAS に づ RAS/MAPK  
 に らほ  
 に ゆ MAPK キデ に つよ MEK1/2<sup>(8)</sup>わ  
 づざよ わ と 下 づり と ほ P<  
 0.001 とゆ LZTR1 RAS ノガ に わ  
 お でて ほこほで わざ づ まっ えとで  
 MEK1/2 つにドデ に と つおよ ら  
 ほ 1

に

LZTR1 つ RAS つよ RIT1 め MRAS に  
 おが っ ほ でてに と ってに RAS

ノガ に  
え に で

と み 下ざよにえわ えとざよ づつ ゆ  
に と で よ づ らほざ



**Noonan症候群発症**  
(骨格異常、肥大型心筋症)

1. に ( LZTR1 )

に RAS/MAPK とゆよ RAS

LZTR1 とゆよ に づド デ

」

M E 006

M OH 3 0

M OE

J A

ド デ

に

ア テユア

と

ド デ

づ に

に

づ

で と  
に わ れらほ

」

注1. ド デ

わ

つ に に つぎ

- 注2. *LZTR1* (*leucine-zipper-like post translational regulator 1*): BTB-Kelch  
 ノ ヒ と ざよ つ オ リ ズ ポ  
 わ ノガ と 下ざよ つぎ ド デ に とキ  
 ビユ でてに と っみ らっ ほざ
- 注3. RAS ノガ RAS HRAS KRAS NRAS で と  
 RAS (RIT1 MRAS)でてえ らよ つ ド  
 デ に と 下ざよ づ らっ ほざ
- 注4. RAS/MAPK キデ に つ 。で わ ざよ と  
 に キデ に 。で に でてわ  
 っ ほざ
- 注5. グ リ :ド デ づ と RASopathiesに つぎ
- 注6. *HRAS* :グ リ に RAS ノガ に つ よ *HRAS*  
 に つぎ で *HRAS* p.G12S つぎ
- 注7. オ : ノガ と オ づ で わ  
 と ざよ つぎ に わ ノガ と  
 リ ズ ポとゆよ に づでだ つに め  
 わ ほざ オ に ノガ  
 め 。で キデ と っ で わ っ ほざ
- 注8. MEK1/2:RAS ノガ とゆだっ らよ MAPK キデ に  
 に一つつ MEKに と らっ ほざ

」

1. Abe T., et al. *LZTR1* facilitates polyubiquitination and degradation of RAS-GTPases. *Cell Death and Differentiation* 2020; 27(3) 1023-1035.
2. Abe T., et al. *LZTR1* deficiency exerts high metastatic potential by enhancing sensitivity to EMT induction and controlling KLHL12-mediated collagen secretion. *Cell Death and Disease* 2023; 14(8):556.

」

Dysregulation of RAS proteostasis by autosomal-dominant *LZTR1* mutation induces Noonan syndrome-like phenotypes in mice

Taiki Abe\*, Kaho Morisaki, Tetsuya Niihori, Miho Terao, Shuji Takada, Yoko Aoki\*

ア *LZTR1*に とゆよ RAS リ に  
 とっド デ に わはお ざ

\*

DOI: 10.1172/jci.insight.182382

URL: <https://insight.jci.org/articles/view/182382>

」 れじ  
と ぎよ づ

お  
( お ゆ )

TEL: 022-717-8139

Email: [taiki.abe.e7@tohoku.ac.jp](mailto:taiki.abe.e7@tohoku.ac.jp)

と ぎよ づ

TEL: 022-717-8032

Email: [press@pr.med.tohoku.jp](mailto:press@pr.med.tohoku.jp)

TEL 03-3416-0181

Email: [koho@ncchd.go.jp](mailto:koho@ncchd.go.jp)