

ユビキチン化によるプロテオーム制御と発がん機構

Roles of ubiquitylome regulation in the pathogenesis of cancer and other human diseases

ノースウェスタン大学薬理学部門 清川 裕朗
Hiroaki Kiyokawa, Professor of Pharmacology,
Northwestern University

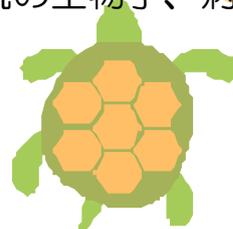
平成30年11月15日(木) 17時~18時 がん進展制御研究所4階会議室

ユビキチン化はリン酸化、グリコシル化などと共に重要なタンパク修飾のひとつであり、多岐にわたる生体内信号伝達経路を調整している。細胞内でのユビキチン化はE1(活性化酵素)、E2(結合酵素)、E3(連結酵素)からなる3つのステップを経ておこなわれる。状況に応じて特定の基質を選択的にユビキチン化するために、生体内には二つのE1、数十のE2と数百のE3が存在している。がん細胞では、いくつかのE3の突然変異や発現異常によって、発がん遺伝子産物やがん抑制遺伝子産物の制御異常が起こっていることが知られている。こうしたユビキチン化酵素系の異常はがんのみならず、神経変性疾患など多くの疾病を引き起こしていると考えられる。しかしながら、特定のE1-E2-E3の組み合わせが細胞内のどのタンパクをユビキチン化しているかを包括的に解明することはこれまで困難であった。この課題に取り組むため、我々は最近 Orthogonal Ubiquitin Transfer (OUT) という手法を開発し、E6AP/UBE3A, CHIP/STUB1 などいくつかのE3の直接の基質を同定し、これらのE3が生体内信号伝達経路にどうかかわっているかを明らかにした^{1,2}。また、UBA1とUBA6の二つのE1がそれぞれ特定の基質群にユビキチン化をもたらすことで、細胞の動態制御における役割を分担していることも示した³。本セミナーでは、ユビキチン化研究の生物学、病理学におけるポテンシャルと将来展望についてもふれてみたい。

¹Wang et al. *Nat Commun* 2017

²Bhuripanyo et al. *Sci Adv* 2018

³Liu et al. *Nat Commun* 2017



問い合わせ:

がん進展制御研究所腫瘍分子生物学研究分野
高橋智聡 (6750)