

がんプロ主催セミナー 第8回 病態生化学セミナーのご案内

日時：平成20年3月27日（木曜日）午後6時半～

場所：医学部看護学科棟3階 会議室

演題：ユビキチン化システムによる癌化制御

演者：北海道大学 大学院医学研究科

畠山 鎮次 教授

多くの細胞質・核質に存在するタンパク質の分解にユビキチン-プロテアソーム系が関与している。この分解系の特徴は、基質特異性が高く、分解速度が速いことである。この特徴を利用して、癌遺伝子産物や癌抑制遺伝子産物や転写因子などの発現量は厳密に調節されている。そして、標的タンパク質のユビキチン化に必要な酵素群の中で、特にユビキチンリガーゼE3は標的タンパク質を認識し、最終的にユビキチンを付加する重要な酵素サブユニットである。ユビキチンリガーゼに含まれるドメイン（HECTドメイン、RINGドメイン、U-ボックスドメインなど）を有する遺伝子はヒトゲノム中に数百以上（全ゲノム中の数%以上）は存在することが知られており、生命機能において重要な位置を占めることが推測される。

性ホルモン受容体も、最近ユビキチン化により発現量（分解量）が制御されていることが報告されている。特にエストロゲン受容体 α （ER α ）やアンドロゲン受容体（AR）などのホルモン受容体は、リガンドと複合体を形成して、転写因子として標的遺伝子の転写を活性化し、生殖器の発達やホルモン依存性癌（乳癌や子宮体癌など）の腫瘍形成に影響を与えることが知られている。我々はER α を特異的にユビキチン化するユビキチンリガーゼE3、TRIM25/EFPを新たに同定し、生化学的及び細胞生物学的解析を行った。TRIM25はER α と直接結合し、*in vitro*ユビキチン化アッセイにおいてER α をユビキチン化することが確認された。また細胞内にTRIM25を過剰発現させると、ER α のユビキチン化を促進することが判明した。また、各進行度の子宮体部癌の病理検体に対して、ウェスタンブロット解析によるTRIM25の発現レベルを調べたところ、進行度レベル依存性の発現変化が認められた。また、TRIM68がアンドロゲン受容体に機能的に関与し、転写活性化やクロマチンリモデリングの制御に関係することが明らかとなった[Cancer Res. in press]。さらにTRIM21/Ro52がB細胞において細胞内における抗体

分子の品質管理を制御する分子であることを報告した[Mol. Immunol. 45:2045 (2008)]。

以上より、TRIM ファミリータンパク質の多くがが転写制御、シグナル伝達、品質管理、さらには癌化に対して重要な役割を果たしている可能性がある。

【島山 鎮次】

連絡先：

浦野 健

島根大学 医学部 病態生化学

TEL 0853-20-2126

E-mail turano@med.shimane-u.ac.jp