

## 第19回 病態生化学セミナーのご案内

日時：平成21年6月29日（月曜日）午後6時30分～

場所：医学部 看護学科棟3階 会議室

演題：アルギニンメチル化-Akt リン酸化によるクロストーク制御

演者：筑波大学 先端学際領域研究センター 生命情報機能研究アспект/  
大学院生命環境科学研究科・生物機能科学専攻・ゲノム情報生物学  
深水 昭吉 先生

我々は、FOXO1の多重修飾制御という観点から、アルギニンメチル化による、新たな修飾制御機構の解明を行った。まず、相互作用とメチル化反応を検討した結果、FOXO1はアルギニンメチル基転移酵素 PRMT1 と結合し、アルギニンメチル化修飾を受けた。解析の結果、Aktによるリン酸化コンセンサス (R-X-R-X-X-S/T) 中の R-X-R motif のアルギニン残基が主にメチル化されていた。興味深いことに、アルギニンメチル化は試験管内反応において Akt による FOXO1 のリン酸化を阻害した。一方で、細胞内におけるアルギニンメチル化の阻害は、FOXO1 のリン酸化の増加に伴う核外移行及びユビキチン化を亢進した。PRMT1 はそのメチル基転移活性依存的に FOXO1 の転写活性を上昇させ、酸化ストレスによる FOXO1 依存的なアポトーシスの誘導に重要な役割を果たすことが示された。

今後、下記のような観点から、アルギニンメチル化と Akt リン酸化のクロストーク制御に関する研究を推進していきたいと考えている。

- ① 核内因子に限らず、細胞質・膜タンパク質としての Akt 基質にも適用拡大可能か？
- ② (非対称型) アルギニンメチル化と Akt リン酸化された部位において、脱リン酸化後の再リン酸化は生じないため、このクロストークが“メモリー”として機能するか？
- ③ FOXO1 の (非対称型) アルギニンメチル化の脱メチル化は、JMJD6 が担っているのか？ 他の因子(又は複合体)が担うのか？ また、それは一般則に拡大できるか？
- ④ クロストーク制御が代謝や寿命の制御に関与するか？【深水 昭吉】

### 【参考文献】

1. Yamagata, K., Daitoku, H., Takahashi, Y., Namiki, K., Hisatake, K., Kako, K., Mukai, H., Kasuya, Y., and **Fukamizu, A.**  
Arginine methylation of FOXO transcription factors inhibits their phosphorylation by Akt .  
*Mol. Cell* 32, 221-231(2008)
2. Murayama, A., Ohmori, K., Fujimura, A., Minami, H., Yasuzawa-Tanaka, K., Kuroda, T., Oie, S., Daitoku, H., Okuwaki, M., Nagata, K., **Fukamizu, A.**, Kimura, K., Shimizu, T., and Yanagisawa, J.  
Epigenetic control of rDNA loci in response to intracellular energy status  
*Cell* 133, 627-639 (2008)

3. Daitoku, H., and **Fukamizu, A.**  
FOXO transcription factors in the regulatory networks of longevity.  
*J. Biochem.* 141, 769-774 (2007)
4. Sekine, K., Chen, YR., Kojima, N., Ogata, K., **Fukamizu, A.**, and Miyajima, A.  
Foxo1 links insulin signaling to C/EBPalpha and regulates gluconeogenesis during liver development.  
*EMBO J.* 26, 3607-3615 (2007)
5. Nakae, J., Cao, Y., Daitoku, H., **Fukamizu, A.**, Ogawa, W., Yano, Y., and Hayashi, Y.  
The LXLL motif of murine forkhead transcription factor FoxO1 mediates Sirt1-dependent transcriptional activity  
*J. Clin. Invest.* 116, 2473-2483 (2006)
6. Marchetti, V., Menghini, R., Rizza, S., Vivanti, A., Feccia, T., Lauro, D., **Fukamizu, A.**, Lauro, R., and Federici, M.  
Benfotiamine counteracts glucose toxicity effects on endothelial progenitor cell differentiation via Akt/FoxO signaling  
*Diabetes* 55, 2231-2237 (2006)
7. Matsuzaki, H., Daitoku, H., Hatta, M., Aoyama, H., Yoshimochi, K., and **Fukamizu, A.**  
Acetylation of Foxo1 alters its DNA-binding ability and sensitivity to phosphorylation.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 11278-11283 (2005)
8. Daitoku, H., Hatta, M., Matsuzaki, H., Aratani, S., Ohshima, T., Miyagishi, M., Nakajima, T., and **Fukamizu, A.**  
Silent information regulator 2 potentiates Foxo1-mediated transcription through its deacetylase activity  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 10042-10047 (2004)
9. Ide, T., Shimano, H., Yahagi, N., Matsuzaka, T., Nakakuki, M., Yamamoto, T., Nakagawa, Y., Takahashi, A., Suzuki, H., Sone, H., Toyoshima, H., **Fukamizu, A.**, and Yamada, N.  
SREBPs suppress IRS-2-mediated insulin signalling in the liver.  
*Nature Cell Biol.* 6, 351-357 (2004)
10. Matsuzaki, H., Daitoku, H., Hatta, M., Tanaka, K., and **Fukamizu, A.**  
Insulin-induced phosphorylation of FKHR (Foxo1) targets to proteasomal degradation  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 11285-11290 (2003)

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