

# Degradation of the endoplasmic reticulum? anchored transcription factor MyRF by the ubiquitin ligase SCFFbxw7 in a manner dependent on the kinase GSK-3

中山, 省悟

<https://hdl.handle.net/2324/4475012>

---

出版情報 : 九州大学, 2020, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン :

権利関係 : This is an Open Access article under the CC BY license.



氏 名：中山 省悟

論文名：Degradation of the endoplasmic reticulum–anchored transcription factor MyRF by the ubiquitin ligase SCF<sup>Fbxw7</sup> in a manner dependent on the kinase GSK-3  
(小胞体膜アンカー型転写因子 MyRF は GSK-3 キナーゼ依存的にユビキチンリガーゼ SCF<sup>Fbxw7</sup> により分解される)

区分：甲

### 論文内容の要旨

ユビキチン–プロテアソームシステムは、多くの細胞内タンパク質の標的分解を仲介することで、その存在量を制御している。われわれは以前、SCF 型ユビキチンリガーゼの F-box サブユニットの基質を網羅的に同定するために、differential proteomics–based identification of ubiquitylation substrates (DiPIUS)を開発した。3 つの細胞株 (mHepa、Neuro2A、C2C12)を用いて、F-box タンパク質 Fbxw7 に DiPIUS を適用した結果、小胞体膜アンカー型転写因子である Myelin regulatory factor (MyRF)を、mHepa 細胞特異的な Fbxw7 の基質候補として同定した。共免疫沈降解析により、MyRF の NH<sub>2</sub> 末端細胞質ドメインが Fbxw7 と相互作用していることを確認した。さらに、インビトロユビキチン化アッセイにより、精製した組換え SCF<sup>Fbxw7</sup> の存在下で MyRF はポリユビキチン化を受けることが明らかになった。さらに、ホスホデグロン配列の変異やグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3 (GSK-3) 阻害剤への曝露により、mHepa 細胞における MyRF の安定性が増加した。われわれは、MyRF mRNA の発現は中枢神経系に限定されたものではなく、マウスの組織に広く分布していることを明らかにした。さらに、MyRF を過剰発現またはノックダウンした mHepa 細胞を用いた RNA シークエンシングにより、MyRF の新規標的遺伝子を多数同定した。これらの結果から、Fbxw7 は、GSK-3 による MyRF のリン酸化に依存して、MyRF タンパク質の安定性を調節することで、様々な組織における MyRF 標的遺伝子の転写を制御していることが示唆された。