

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.



(別紙様式2)

氏 名	中山 省悟			
論 文 名	Degradation of the endoplasmic reticulum-anchored transcription factor MyRF by the ubiquitin ligase SCF ^{Fbxw7} in a manner dependent on the kinase GSK-3			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	池田 史代
	副 査	九州大学	教授	伊藤 隆司
	副 査	九州大学	教授	住本 英樹

論 文 審 査 の 結 果 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。申請者らは以前、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NH2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SCFFbxw7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。申請者らは、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シーケンシングにより、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。

以上の成績は、数多く存在するF-boxサブユニットの一つであるFbxw7についての新しい細胞内機能とそのメカニズムを、新規基質の同定から導いた意義のある研究であると考えられる。本論文についての試験は、まず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より、専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが、概ね適切は回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。