

CRL2^{<KLHDC3>} and CRL1^{<Fbxw7>} cooperatively mediate c-Myc degradation

本村, 早麗

<https://hdl.handle.net/2324/7329439>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏 名： 本村 早麗

論文名：

CRL2^{KLHDC3} and CRL1^{Fbxw7} cooperatively mediate c-Myc degradation

(CRL2^{KLHDC3}とCRL1^{Fbxw7}は協調してc-Mycの分解を促進する)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

c-Mycは様々な細胞プロセスを制御する必須の転写因子であり、その異常発現は腫瘍形成につながる。c-Mycタンパク質の安定性は、ユビキチンリガーゼ (E3) であるCRL1^{Fbxw7}によって主に制御されており、その分解経路はグリコーゲン合成酵素キナーゼ3 (GSK3) によるリン酸化に依存していることが示されている。今回我々は、いくつかのタイプの癌細胞において、c-Mycの分解がGSK3阻害剤 (GSK3i) CHIR99021に対してほとんど感受性を示さないことを発見し、c-Myc分解における新規E3としてCRL2^{KLHDC3}を同定した。GSK3i非感受性癌細胞では、Fbxw7とKLHDC3の複合的な枯渇がc-Mycの顕著な安定化をもたらし、Fbxw7とKLHDC3の協調作用が示唆された。さらに、Fbxw7とKLHDC3の両方を欠損させた細胞を免疫不全マウスに移植すると、Fbxw7のみを欠損させた細胞で形成された腫瘍に比べて大きな腫瘍が生じた。GSK3i非感受性膵臓がん細胞はGSK3i感受性細胞に比べて、Wntシグナル伝達経路の負の制御因子であるSHISA2の発現レベルが低く、KLHDC3のmRNA量は、SHISA2遺伝子の発現が低い膵臓癌患者の予後と相関していた。これらの結果により、KLHDC3がFbxw7と協力して、GSK3活性の低いがん細胞のサブセットにおいてc-Mycの分解を促進することが示唆された。