

研究種目：特定領域研究

研究期間：2007～2011

課題番号：19057005

研究課題名（和文） ユビキチンシステムによる細胞周期制御

研究課題名（英文） Cell cycle regulation via ubiquitin system

研究代表者

北川 雅敏 (KITAGAWA MASATOSHI)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：50294971

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・細胞生物学

キーワード：細胞周期、ユビキチン、リン酸化、癌、CDK、癌抑制遺伝子、発現制御、プロテオミクス

1. 研究計画の概要

本計画研究では、G1/S および G2/M 進行に関与する細胞周期制御分子の分解メカニズムとそれを介した細胞増殖調節機構を明らかにすることを目的とする。手法としては網羅的解析と特定分子に関する分子生物学的解析を用い、他の計画班と協力して細胞周期制御機構の解明を目指す。具体的には CDK 阻害タンパク質、癌遺伝子産物、癌抑制遺伝子産物等の細胞周期の制御に関与するタンパク質の分解シグナルの解析とユビキチンリガーゼの同定を行ない、G1/S および G2/M 進行の制御機構を明らかにする。

2. 研究の進捗状況

(1)細胞周期のブレーキである CDK 阻害タンパク質 p27 の新たなユビキチンリガーゼとして Pirh2 の同定に成功した。Pirh2 は G1 後期で p27 を分解し G1/S 進行を制御することが判明した。さらに Pirh2 がヒトの頭頸部癌において高発現し、Pirh2 の発現量が p27 の発現量と逆相関すること、予後と正の相関を示すことを見いだした。(北川)

(2)癌遺伝子産物 c-Myb は GSK3 によって T572 がリン酸化され、SCF-Fbw7 ユビキチンリガーゼによりユビキチン依存的に分解調節を受けることを見出した。(北川)

(3)アデノウイルス E1A が SCF-Fbw7 ユビキチンリガーゼの活性を阻害し、c-Myc, c-Myb 等の標的タンパク質の蓄積させる機能を持つことを見出した。(北川)

(4)ポロ様キナーゼはタンパク質ユビキチン化に重要な役割を有するが、その基質認識領

域に依存した結合阻害物質を単離し、結合の細胞分裂における役割を明らかにした。(渡邊)

(5)ポロ様キナーゼによる BclXL タンパク質のリン酸化とアポトーシスに対する役割を明らかにした。(渡邊)

(6)c-Myb タンパク質の、Fbxw7 を含む SCF 複合体によるユビキチン化機構に関してその詳細解明を行った。(渡邊)

(7)P1k1 の基質認識に CK2 という他のリン酸化酵素がもつ役割を明らかにした。(渡邊)

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由)

成果として上記研究(1) は下記 4 の論文を含む 3 報の論文として発表した、研究(2)は下記論文 2、(3)は下記論文 1、研究(4)、(5)、(6)、(7)は下記論文 3 を含む 5 報の論文として掲載された。合計 3 年間で 26 報の論文を発表した。以上より順調に進展していると考えられる。

4. 今後の研究の推進方策

(1)サイクリン D-CDK4 の新たな基質として竹内と共同で見出した GATA4 およびその類縁タンパク質 GATA3 のリン酸化依存的分解とユビキチンリガーゼの同定を行なう。(2)INK4 ファミリーのユビキチン依存/非依存的な発現制御機構を研究する。(3)Fbw7 の新規基質と内因性阻害タンパク質の同定を行なう。(4)β-TrCP および対照として WD40 ドメインの基

質認識変異 β -TrCP を発現し、結合するタンパク質を MS 解析することを継続する。興味深い基質タンパク質に関しては細胞周期を追った結合様式を解析する。(渡邊)

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 26 件)

- 1 Isobe, T., Hattori, T., Kitagawa, K., Uchida, C., Kotake, Y., Kosugi, I., Oda, T. and *Kitagawa, M. (2009). Adenovirus E1A inhibits SCF-Fbw7 ubiquitin ligase. *J Biol Chem.* **284**, 27766-27779. 査読有.
- 2 Kitagawa, K., Hiramatsu, Y., Uchida, C., Isobe, T., Hattori, T., Oda, T., Shibata, K., Nakamura, S., Kikuchi, A. and *Kitagawa, M. (2009). Fbw7 promotes ubiquitin-dependent degradation of c-Myb –involvement of GSK3-mediated phosphorylation of Thr-572 in mouse c-Myb. *Oncogene* **28**, 2383-2405. 査読有
- 3 *Watanabe, N., Sekine, T., Takagi, M., Iwasaki, J., Imamoto, N., Kawasaki, H., and Osada, H. (2009). Deficiency in chromosome congression by the inhibition of PLK1 polo box domain-dependent recognition. *J Biol. Chem.* **284**, 2344-2353. 査読有
- 4 Hattori, T., Isobe, T., Abe, K., Kikuchi, H., Kitagawa, K., Oda, T., Uchida, C. and *Kitagawa, M. (2007). Pirh2 Promotes Ubiquitin-Dependent Degradation of the CDK Inhibitor p27^{Kip1}. *Cancer Res.* **67**:10789-10795. 査読有

[学会発表] (計 11 件)

- 1 北川雅敏、癌関連核内因子のユビキチン依存的制御機構、Nuclear Signaling JAPAN 2007 シンポジウム、2007年 7月13日、東京

[図書] (計 2 件)