

タンパク質分解系における MM-1 α と Rabring7 の相互作用

成田 梨奈

環境応答統御科学分野

(背景と目的)

MM-1 (Myc modulator-1) は、c-Myc 結合タンパク質として Yeast two-hybrid 法によって当研究室で同定された。MM-1 は、c-Myc の Myc Box II 付近に直接結合して、c-Myc の転写活性化能や、形質転換能、細胞増殖活性を抑制する機能がある。また、MM-1 の 157 番目のアラニンがアルギニンに変異した変異体が、白血病、リンパ腫、扁平上皮がんタイプの舌癌で高頻度にみられ、その変異によって MM-1 の c-Myc 抑制能が失われることが分かっており、MM-1 は新規癌抑制因子であると考えられている。

MM-1 の 4 つのアイソフォームのうち、Wild type と同様に c-Myc 抑制能をもつ MM-1 α は、ヘテロ 6 量体である prefoldin のサブユニット PFD5 としても知られており、タンパク質のフォールディングに関与することが明らかになっている。

一方、近年では、MM-1 α がタンパク質分解系でさまざまな機能をもつ可能性が示唆されている。当研究室では、MM-1 α が c-Myc のユビキチン化による分解を促進するという結果を報告しており、さらに MM-1 α 結合タンパク質として複数のタンパク質分解系因子を同定している。また、prefoldin のほかのサブユニットが、ユビキチン・プロテアソーム経路に関与するという報告もされており、MM-1 α のタンパク質分解系での未知の機能に興味をもたれた。

本研究では、MM-1 α 結合タンパク質候補のうち、ユビキチン E3 ligase 活性をもつ Rabring7 に注目して、MM-1 α との相互作用について検討を行った。

(結果と考察)

まず、*in vivo*, *in vitro* の 2 つの系で、免疫沈降法によって MM-1 α と Rabring7 の結合を確認した。次に、MM-1 α のタンパク質分解系における機能解析にあたり、MM-1 α がユビキチン化される可能性を検討した。その結果、プロテアソーム阻害剤である MG132 添加によって MM-1 α が安定化することがわかった。さらに、免疫沈降法によって MM-1 α がユビキチン化されることがわかった。そのユビキチン化は、Rabring7 によって促進される可能性が示唆された。また、MM-1 α , Rabring7, c-Myc の三者を HEK293T 細胞に共発現させると、Rabring7 の発現によって MM-1 α と c-Myc が減少する傾向にあった。このことから、MM-1 α の c-Myc 分解経路に、新たに Rabring7 が関与する経路がある可能性が考えられた。