

研究成果報告書

研究テーマ (和文) AB		霊長類特異的ユビキチンリガーゼ TRIM ファミリーの包括的機能解析			
研究テーマ (欧文) AZ		Comprehensive functional analysis of the primate-specific TRIM ubiquitin ligase family			
研究氏 代 表 名 者	カカナ CC	姓)ヒラタ	名)ユウスケ	研究期間 B	2018 ~ 2019 年
	漢字 CB	平田	祐介	報告年度 YR	2019 年
	ローマ字 CZ	Hirata	Yusuke	研究機関名	東北大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		東北大学大学院薬学研究科・助教			
<p>概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)</p> <p>全 20 種類の霊長類特異的ユビキチンリガーゼ TRIM ファミリーのうち、TRIM48 をはじめとした複数のファミリー分子が、アルギニンメチル化酵素 PRMT1 と結合し、ユビキチン化する活性を保持していることや、ユビキチンリガーゼ SCF 複合体によってユビキチン化・分解を受ける基質となることが示唆され、実際にファミリー分子間で機能的な相同性があることが明らかになった。ユビキチンリガーゼ SCF 複合体の中で、TRIM ファミリーの基質認識に関わる F-box タンパク質について、網羅的な RNAi スクリーニングによる同定に成功していたが、実際に、この F-box タンパク質 X が TRIM48 などのファミリー分子をユビキチン化し、分解に導くことで、酸化ストレス時のストレス応答キナーゼ ASK1 活性化(TRIM48 がその活性を正に制御)および細胞死を促進することが明らかとなり、本発現制御機構の生理的重要性が明らかとなった。また、本ファミリー分子を転写誘導する DUX4 の異所性発現が原因となって発症する顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー発症との関連性を調べた結果、DUX4 異所性発現時の筋細胞死誘導に、TRIM48 などの本ファミリー分子をノックダウンすることで、細胞死の抑制傾向が認められたことから、本ファミリー分子の病態生理学的な重要性も明らかにすることができた。</p> <p>上記のように、本研究成果により、本ファミリー分子の分子機能および生理・病理的重要性が明らかにできたものの、商業的に入手可能な良質な抗体が存在しないため、現在、特に機能的に重要な TRIM ファミリー分子の抗体作製を継続して進めている。今後は、抗体作製完了後に、病理組織中の発現プロファイルを確認することで、実際の病態発症における寄与を明らかにしていきたい。</p>					
キーワード FA	ユビキチン	酸化ストレス	細胞死		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

欧文概要<sup>EZ</sup>

In this study, we showed that several primate-specific TRIM family proteins also interact with and ubiquitinate PRMT1 as does TRIM48, whose molecular function was uncovered in our previous study. Moreover, several of these family proteins including TRIM48 were subjected to ubiquitin-dependent degradation mediated by a SCF (Skp, Cullin, F-box containing) complex, which played a crucial role in oxidative stress-induced ASK1 (a stress-responsive kinase) activation and subsequent cell death. We further showed that muscle cell death induced by ectopic DUX4 expression, the primary cause of facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD), was suppressed by knocking down several of the TRIM family genes. These results suggest that the primate-specific TRIM family proteins function as ubiquitin ligase that affect various cellular processes of both physiological and pathological importance.