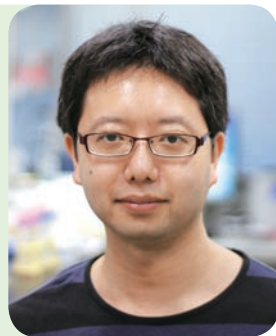


CYLD によるMet1 およびLys63 結合型 ユビキチン鎖特異的切断メカニズムの解明



東京大学 放射光連携研究機構 助教
佐藤 裕介

研究の背景

ユビキチンは、他のタンパク質とつながることで働き、私たちの細胞内のさまざまな機能を制御するタンパク質です。ユビキチン同士がいくつもつながって形成されるポリユビキチン鎖も重要な役割を持ち、そのつながり方の違いで役割が異なります。このポリユビキチン鎖は、ユビキチンの末端 (Gly76) が次のユビキチンのどの場所につながるかによって8種類あります (図1)。このうち、免疫・炎症反応や細胞のがん化に関わるNF-κB経路は、先頭のアミノ酸 (Met1) や63番目のリジン (Lys63) とつながったポリユビキチン鎖によって活性化されます。一方、がん抑制タンパク質CYLDは、Met1やLys63でつながったポリユビキチン鎖を選択的に切断し、NF-κB経路を抑制します。しかし、CYLDがどのようにポリユビキチン鎖を見分けているのかは明らかにされていませんでした。

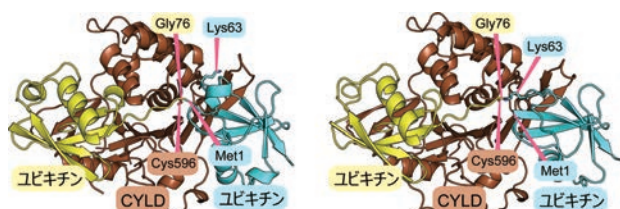
研究の成果

私たちはMet1でつながったポリユビキチン鎖がCYLDと結合した状態の結晶と、Lys63でつながったポリユビキチン鎖がCYLDと結合した状態の結晶をそれぞれ作成し、立体構造を決定しました (図2)。立体構造を見ると、この2種類のポリユビキチン鎖に対応してCYLDはわずかに構造を変えながら、ユビキチンの形をしっかりと認識していました。さらに、CYLDは他の6種類のポリユビキチン鎖を認識できないことも明らかになりました。CYLDは596番目のシステイン (Cys596) でユビキチン鎖を切断することが知られていましたが、立体構造では、実際にCys596がポリユビキチン鎖をちょうど切断する位置に見つかりました。この結果から、CYLDはMet1かLys63でつながったポリユビキチン鎖

とだけ選択的に結合し、Cys596でポリユビキチン鎖を切断する、という詳細なメカニズムを明らかにしました。

今後の展望

本研究では、Met1やLys63でつながったポリユビキチン鎖をCYLDが選択的に切断するメカニズムを解明しました。8種類存在するポリユビキチン鎖が細胞内でどのように見分けられているのかという問題は未解明な点も多いものの、本成果によってポリユビキチン鎖の機能について理解を深めることができます。また、本成果はポリユビキチン鎖に関わる免疫・炎症反応、細胞のがん化を解明する今後の研究に役立つと期待されます。



Met1でつながったポリユビキチン鎖とCYLD Lys63でつながったポリユビキチン鎖とCYLD
図2 ポリユビキチン鎖とCYLDが結合した状態の立体構造

関連する科研費

- 平成23-24年度 新学術領域研究 (研究領域提案型) 「CYLDによるK63結合型および直鎖型ポリユビキチン鎖選択的切断の構造的基盤」
- 平成24-27年度 若手研究 (A) 「LUBACによる直鎖型ポリユビキチン鎖形成メカニズムの構造的基盤」
- 平成25-26年度 新学術領域研究 (研究領域提案型) 「CYLDによるK63結合型および直鎖型ポリユビキチン鎖選択的切断機構の詳細な解析」

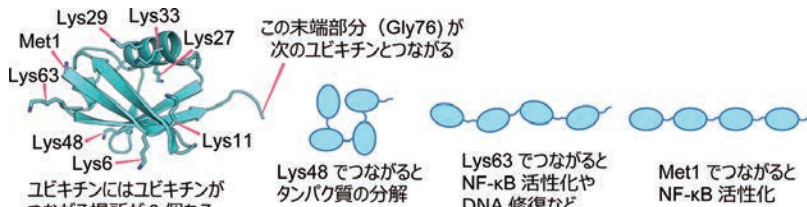


図1 ポリユビキチン鎖のモデル