

# 30P-am05

HRD1・RMA1 ユビキチンリガーゼファミリーによる E3 活性依存的・非依存的なヒト ABCG5/ABCG8 蛋白質の負の制御

○首藤 剛<sup>1</sup>, 鈴木 伸悟<sup>1</sup>, 佐藤 卓史<sup>1,2</sup>, 金子 雅幸<sup>3</sup>, 高田 龍平<sup>4</sup>,  
スイコ メリーアン<sup>1</sup>, 鈴木 洋史<sup>4</sup>, 甲斐 広文<sup>1</sup>(<sup>1</sup>熊本大院薬・遺伝子機能応用学,  
<sup>2</sup>熊本大発生医学研セ・分化制御, <sup>3</sup>岐阜薬大・薬物治療学, <sup>4</sup>東京大病院薬)

【目的】ABCG5 および ABCG8 は、ヘテロ二量体を形成し形質膜上に発現することで排泄型の脂質トランスポーターとして機能する。ABCG5/8 複合体の形質膜上発現の低下は、動脈硬化症などの脂質代謝異常疾患を亢進させることから、その制御機構の解明は急務である。これまで、ABCG5 および ABCG8 は単独で発現すると小胞体内に局在するが、共発現すると二量体を形成し形質膜上に発現することが示されてきた。しかし、ABCG5/8 蛋白質が、それぞれ小胞体においてどのように発現制御されているかの詳細は不明である。そこで、本研究では、種々の小胞体内腔および膜蛋白質の小胞体関連分解 (ERAD) に関与することで知られる E3 ユビキチンリガーゼに着目し、ABCG5/8 の翻訳後発現制御機構の解明を最終目標とし、種々の検討を行った。

【結果・考察】まず、ABCG5/8 は、ともにプロテアソーム依存的に分解されることを明らかにした。次に、小胞体において ABCG5/8 の発現を負に制御する因子として、E3 ユビキチンリガーゼである HRD1 と RMA1 を同定した。このとき、HRD1 は ABCG5 に対して、また、RMA1 は ABCG5/8 のそれぞれに対して、E3 活性依存的に ERAD を促進した。一方、興味深いことに、1) ABCG8 は、糖鎖修飾酵素構成因子 STT3B 依存的に翻訳後 N 型糖鎖修飾を受けること、2) ABCG8 の N 型糖鎖は、蛋白質安定性に重要であり、糖鎖の欠損は、ABCG8 の ERAD を促進すること、3) HRD1 は、E3 活性非依存的に、ABCG8 の N 型糖鎖修飾を阻害することで、ABCG8 の安定性を低下させ、発現量を減少させること、を明らかにした。本研究は、ヒト ABCG5 および ABCG8 の小胞体における翻訳後制御因子を明らかにした初めての報告であり、特に、HRD1 による ABCG8 の糖鎖修飾制御機構は、これまで報告されていない極めてユニークなメカニズムによるものである。