

|              |  |
|--------------|--|
| Title        | Novel Functions of a Splice Variant of a RING-IBR Protein RBCK1 in Transcriptional Regulation and Proteasomal Protein Degradation  |
| Author(s)    | 良元, 伸男   |
| Citation     | 大阪大学, 2005, 博士論文   |
| Version Type |  |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/46439">https://hdl.handle.net/11094/46439</a>  |
| rights       |  |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。 |

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

|            |   |
|------------|---|
| 氏名         | よしもと のぶ お 良 元 伸 男   |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 (理 学)   |
| 学位記番号      | 第 19861 号   |
| 学位授与年月日    | 平成 17 年 12 月 26 日   |
| 学位授与の要件    | 学位規則第 4 条第 1 項該当<br>理学研究科生物科学専攻   |
| 学位論文名      | Novel Functions of a Splice Variant of a RING-IBR Protein RBCK1 in Transcriptional Regulation and Proteasomal Protein Degradation<br>(RING-IBR タンパク質 RBCK1 のスプライス変異体の転写調節及びプロテアソームタンパク質分解における新しい機能) |
| 論文審査委員     | (主査)<br>教授 谷澤 克行<br><br>(副査)<br>教授 吉川 和明 教授 田嶋 正二 助教授 黒川 俊一   |

## 論文内容の要旨

RING-IBR タンパク質ファミリーに属する RBCK1 (RBCC protein interacting with PKC 1) は、転写活性とユビキチンリガーゼ活性を有する二機能性タンパク質である。RBCK1 は核外移行シグナル (NES) と核内局在シグナル (NLS) とを併せもち、細胞質と核内をシャトリングする。核内移行した RBCK1 は転写を活性化すると既に報告されている。RBCK1 のスプライス変異体である RBCK2 は、転写活性化能を有する RING-IBR ドメインをもたず、転写の活性化には関与しない。しかしながら RBCK2 は、RBCK1 とヘテロオリゴマーを形成することにより RBCK1 の転写活性を抑制する。本論文において私は、RBCK2 による RBCK1 の転写活性調節機構、及び RBCK2 のユビキチン-プロテアソーム系における新たな機能について詳細に調べ、RBCK2 が二つの異なる役割をもつことを見出した。

まず、RBCK2 による RBCK1 の細胞内局在制御に関する機能について詳細に調べた。RBCK2 はロイシン残基に富む NES を二つもち、細胞質側に局在した。NES 変異型 RBCK1 は、NLS のみ機能するため通常核内に蓄積し、野生型 RBCK1 より高い転写活性を示すが、RBCK2 を共発現させると細胞質側に局在した。このことから RBCK2 は、RBCK1 の核内移行を阻害し、結果として RBCK1 の転写活性を抑制すると考えられた。次に、RBCK2 によるポリユビキチン化タンパク質の分解促進に関する機能について調べた。RBCK2 はポリユビキチン化タンパク質及びプロテアソームサブユニットであるポリユビキチン鎖認識タンパク質 S5a と結合し、ポリユビキチン化タンパク質のプロテアソームによる分解を促進した。このような現象は Rad23 にも見られ、ポリユビキチン化タンパク質と S5a の両方に結合し、ポリユビキチン化タンパク質のプロテアソーム依存的な分解を促進すると報告されている。RBCK2 も、Rad23 と同様に、ポリユビキチン化タンパク質とプロテアソームの足場タンパク質としての機能を有し、RBCK2 によりプロテアソーム近傍に引き寄せられたポリユビキチン化タンパク質は速やかに分解されると考えられた。

これまでに、他の RING-IBR タンパク質 (Parkin など) や種々の RING タンパク質 (BRCA1、BARD1、RNF8 など) にも RING-IBR ドメインや RING ドメインをもたないスプライス変異体が存在すると報告されているが、その機能についてはほとんど分かっていない。本研究において得られた知見から、現在報告されているスプライス変異体もまた、親タンパク質と相互作用して局在を制御したり、プロテアソームの機能を制御したりする可能性がある。

## 論文審査の結果の要旨

良元伸男君は、転写因子及びユビキチンリガーゼとして機能する RING-IBR タンパク質 RBCK1 のスプライス変異体 RBCK2 に関する研究を行い、RBCK2 が、RBCK1 を細胞質に繋ぎとめてその転写活性を制御する機能及びポリユビキチン化タンパク質を 26S プロテアソームに提示する足場タンパク質の機能を併せもつことを見出した。これまでに数多くの RING タンパク質が真核生物から見出されており、その役割については、転写調節もしくはユビキチン-プロテアソームシステムによるタンパク質分解の何れかに関わることが示されているものの、両機能を併せもつものは知られていなかった。また、同時に RING タンパク質には数多くのスプライス変異体が存在することが知られているが、その存在意義については不明であった。本研究の成果は、スプライス変異体も含む RING タンパク質全体の転写機構及びユビキチン-プロテアソーム機構の両方に跨る新しい機能を示した点で意義深い。さらに、ヒトにおける唯一の RBCK1 ホモログである神経変性疾患若年性パーキンソン病の原因遺伝子産物 Parkin の機能を考える上でも重要な知見を提供するものである。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。