

新規蛋白質修飾システムNEDD8経路の発見

蛋白質の共有結合によってターゲット蛋白質を修飾するNEDD8経路を発見した。

研究成果の概要

cDNAクローンの網羅的インビトロ翻訳の過程で、ユビキチン様蛋白質NEDD8をコードしているcDNAクローンHP00346が、本来生成すべき9kDaの産物の他に約100 kDaの産物を生成することを見いだした。非還元条件下ではさらに30kDaと66kDaの翻訳産物が認められた(図1)。これらはNEDD8のインビトロ翻訳産物がウサギ網状赤血球ライセートに含まれる蛋白質と共有結合することによって生成したものであることが分かった。それぞれの蛋白質をウサギ網状赤血球ライセートからNEDD8アフィニティークロマトグラフィーによって単離精製して部分アミノ酸配列を決定後、対応するヒトcDNAのクローン化を行った結果、100 kDaの蛋白質はカリン-4Aであること、また66kDaと30kDaの翻訳産物はそれぞれユビキチン経路のE1とE2に対応する新規蛋白質であることが判明した。NEDD8化の最終ターゲット蛋白質カリンは、ユビキチン経路の最終段階でユビキチン結合反応を行っているE3と呼ばれる複合体(SCF複合体)の一成分である。NEDD8化は、現在知られているすべてのカリンファミリーに起こることから、これらの複合体の機能制御に関与している新しい修飾システムであることが示唆された(図2)。

成果展開可能なシーズ、用途等

1. NEDD8修飾経路の生理機能解明のための材料
2. 医薬のターゲット蛋白質

特許出願

1. ヒト蛋白質hUbc12とこの蛋白質をコードするcDNA

特開：平11-332576 (平成10年5月29日)

出願人：科学技術振興事業団、加藤誠志

請求の概要：ヒト蛋白質hUbc12とこの蛋白質をコードするcDNA、このcDNAを含む組換えベクター、この蛋白質に対する抗体。

報告書他

1. F.Osaka, H.Kawasaki, N.Aida, M.Saeki, T.Chiba, S.Kawashima, K.Tanaka, S.Kato
A new NEDD8-ligating system for cullin-4A.
Genes Dev. **12**: 2263-2268,1998.
2. T.Hori, F.Osaka, T.Chiba, C.Miyamoto, K.Okabayashi, N.Shimbara, S.Kato, and K.Tanaka
Covalent modification of all members of human cullin family proteins by NEDD8.
Oncogene **18**:6829-6834, 1999.

3. 逢坂文男

ユビキチン様蛋白質Nedd8によるCullin/Cdc53 family蛋白質群の新しい修飾システム.

ぶろておりしす 第8号 66-71, 1998.

4. 千葉智樹、逢坂文男

ユビキチン様蛋白質とその蛋白質修飾システム.

蛋白質核酸酵素. 44, 744-747, 1999.

(研究者名) 逢坂文男、佐伯美帆呂、逢坂(會田)理子

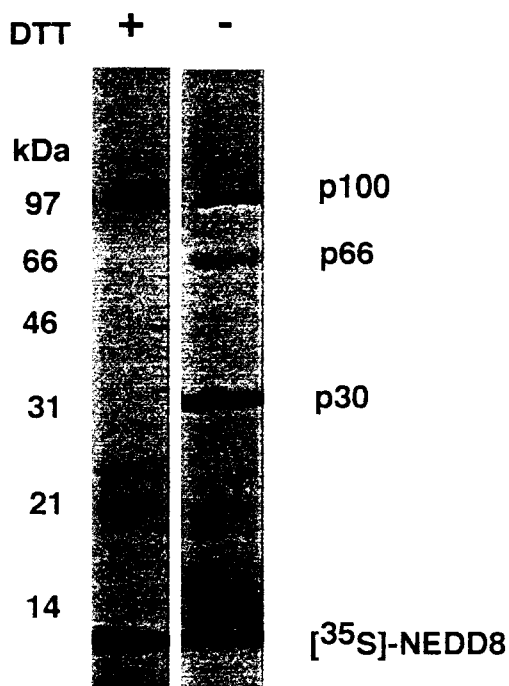


図1 NEDD8cDNAのインピトロ翻訳

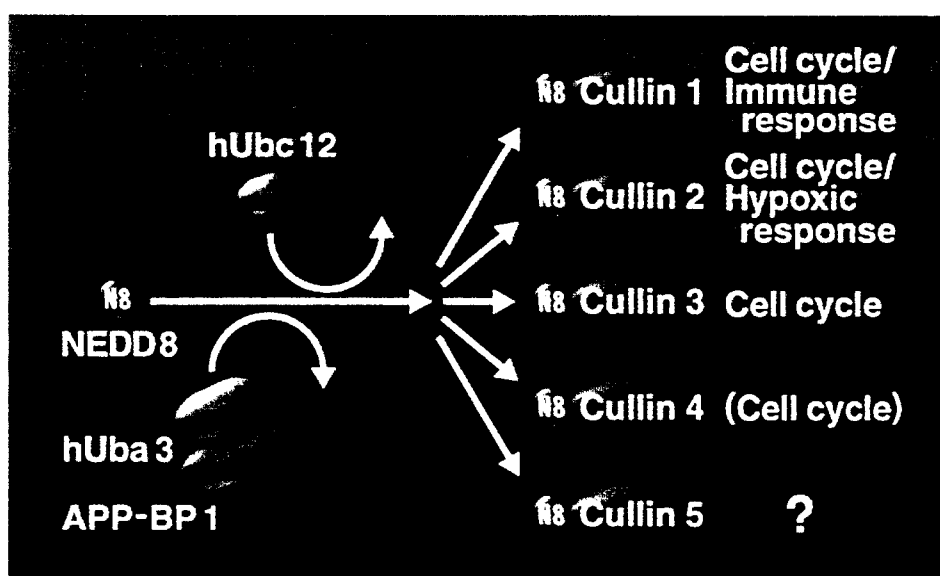


図2 NEDD8修飾経路