

## Sumo E2 enzyme UBC9 is required for efficient protein quality control in cardiomyocytes.

Gupta MK, Gulick J, Liu R, Wang X, Molkentin JD, Robbins J.

Circ Res. 2014 Sep 26;115(8):721-9.

心不全の原因となる心筋症は一元の病因論ではなく、複数の病的因子が複雑に絡んでいる。病因の一つとしてタンパク質分解の能力が低下し、異常（不要）タンパクが蓄積し、心筋細胞に障害を与える可能性が示唆されている（タンパク質のミスフォールディングによるタンパク質毒性：proteotoxicity）。

翻訳後のタンパク質の化学的な修飾には多種あるが、タンパク質分解に大きく貢献するユビキチン-プロテアゾームシステム（UPS）は比較的良好に研究されている。関連したタンパクである Small Ubiquitin-like Modifier (SUMO) は転写活性調整としては知られていたが、心筋細胞内における protein quality control において SUMO 化については理解不足なところであった。

本研究は SUMO 特異的 E2 様酵素 UBC9 に注目し、心筋細胞内において過剰発現や発現低下を試みることでタンパク質分解能や異常タンパクの蓄積を調べてみた。

主に  $\alpha$   $\beta$  クリスタリン（シャペロン）変異体(R120G)を用いた系で UBC9 の役割を検討したところ、UBC9 過剰発現では心筋細胞内での UPS 機能が亢進された、一方 UBC9 KD (knock down)では異常タンパクの集積が顕著であった。

GFP degron を用いると UBC9 過剰発現では分解が亢進、UBC9KD では分解が抑制された。プロテアゾーム阻害薬を用いた系においても UBC9 のタンパク調節は UPS 依存と考えられた。さらに  $\alpha$   $\beta$  クリスタリン(シャペロン)変異体(R120G)と UBC9 の coinfection 実験において preamyloid oligomer (PAO) を調べたところ、UBC9 は PAO を極めて抑制していた。以上より UBC9 は心筋細胞内のタンパク質毒性を回避するよう、protein quality control として重要な役割を果たしている。

### Key point

- UBC9 (SUMO 特異的 E2 様酵素) は心筋細胞の Protein Quality Control に欠かせない酵素である
- cardiac stress のタイプにより、どのような substrate が蓄積するのであろうか？また、どの E3 ligase が働くか、明確になると UPS や SUMO による治療応用が検討できるであろう