

Sumoylation-independent activation of Calcineurin-NFAT-signaling via SUMO2 mediates cardiomyocyte hypertrophy.

Bernt A, Rangrez AY, Eden M, Jungmann A, Katz S, Rohr C, Müller OJ, Katus HA, Sossalla ST, Williams T, Ritter O, Frank D, Frey N.

Sci Rep. 2016 Oct 21;6:35758.

心不全では心室リモデリングを如何に抑制するかが重要なテーマである。高血圧による圧負荷や心筋収縮力の低下による容量負荷は wall stress を上昇させ、さらに神経体液性因子も活性化され、心筋細胞の肥大、間質の線維化：すなわちリモデリングが引き起こされる。

心筋細胞の肥大に関するメカニズムはいくつもの基礎的研究により検討されているが、その一つとしてカルシニューリン（Calcineurin：Cn）の関与が報告されている。（Molkentin JD. et al. A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. Cell 93, 215-228, 1998）。彼らは、活性化された Cn が活性化 T 細胞核内因子（Nuclear factor of activated T-cells, NFAT）を脱リン酸化させ、心筋特異的転写因子 GATA4 により心筋形成、肥大が惹起されると結論付けた。

しかしながら、Cn の細胞内局在がどのような機構で調節されているかは不明であった。

本研究では、この Cn-NFAT signaling に関する新たな調節因子として SUMO2（Small Ubiquitin-related(like) Modifier）を同定し、その作用機序を検討した。結果として

- 1) NFAT ルシフェラーゼレポーターアッセイで SUMO2 が引っ掛かった
- 2) SUMO2 は NRVCN（ラット胎児心筋）で Cn-NFAT signaling を活性化させた
- 3) SUMO2 が NRVCN で心肥大を誘発させた
- 4) SUMO2 による Cn-NFAT 活性と肥大効果は SUMO 化と独立していた
- 5) gene transfer では SUMO2, SUMO2 Δ GG ともに変化はなかった
（基質に供給結合しなくても作用するようだ）
- 6) SUMO2 直接 CnA に作用しているようだ
- 7) SUMO2 は心筋細胞核内に CnA をとどめておくようだ。

以上が明らかとなった。

Key point

- SUMO2 が非共有結合で、基質と結合し効果を発現させる：初めてのレポートである
- IP で SUMO2—CnA が沈降されても scaffold protein の存在は否定できないのではないか？
- 創薬への応用： FK506（タクロリムス）による心肥大抑制効果はカルシニューリン(Cn)シグナルの制御であるが、心肥大抑制目的のみでは副作用の面から使用困難である。上流の SUMO2—Cn を特異的に抑えられる良い方法はあるか？ SUMO2 自体はユビキタスに存在しているが、特徴的な protein-protein 結合を探ることにヒントがあるかもしれない。