

レトロトランスポゾン由来遺伝子 PEG10 と E3 ユビキチンリガーゼ WWP2 の相互作用に着目した、神経内分泌前立腺癌 (NEPC) に対する新規治療開発

赤松秀輔¹⁾、岡所広祐¹⁾、川井禎久²⁾、植田幸嗣³⁾、小川 修¹⁾

1) 京都大学大学院医学研究科泌尿器科学講座、

2) 山口大学泌尿器科、

3) がん研究会プレジジョン医療研究センター プロテオミクス解析グループ

【研究の目的】我々は胎盤遺伝子 PEG10 が神経内分泌前立腺癌で過剰発現しており、PEG10 の 2 つのタンパク質アイソフォームがそれぞれ癌細胞の増殖、浸潤に関わることを報告した。本研究では PEG10 が癌細胞の増殖を促進する機序を解明することを目的とした。

【方法と結果】PEG10 RF1/2 アイソフォームと直接結合するタンパク質を網羅的質量分析で同定した。同定されたタンパク質のうちユビキチンリガーゼ WWP2 に着目し、既知の基質である PTEN のユビキチン化に PEG10 が影響するかシクロヘキサミド追跡実験で検討した。しかし、PTEN の発現は不安定であり様々な条件検討にも関わらず再現性のある結果を得られなかった。現在、WWP2 の別の基質である SMAD2/3 について同様に検討中である。また、PEG10 の別の直接結合タンパク質、EIF4G1 が mTOR 経路を通じてタンパク質の翻訳を制御することから、PEG10 ノックダウンがタンパク質翻訳に与える影響を CLICK-SILAC 法を用いた網羅的質量分析で解析中である。

【結論】既報と異なり、PTEN の発現は *in vitro* では強制発現した時を除いて極めて不安定であることが判明した。PTEN 以外の WWP2 の基質に PEG10 が与える影響を検討しているほか、今後は EIF4G1 を通じて mTOR 経路に PEG10 が与える影響も検討していく予定である。