

トピックス

ビタミン K 変換酵素 UBIAD1 はコレステロール代謝酵素 HMG CoA 還元酵素の小胞体関連分解 (ERAD) を制御する

Vitamin K converting enzyme UBIAD1 regulates the endoplasmic reticulum associated degradation (ERAD) of HMG CoA reductase

UbiA prenyltransferase domain containing protein 1 (UBIAD1) は、ビタミン K₃ (MD; 2-methyl-1,4-naphthoquinone) を基質として、その 3 位に geranylgeranyl pyrophosphate (GGPP) を付加することによりビタミン K₂ (MK-4) へ変換する 8 ~ 10 回膜貫通構造の膜タンパク質である¹⁾²⁾。これまでに Orr らによって、UBIAD1 は角膜においてコレステロールやリン脂質代謝異常によって白濁する常染色体優性遺伝病 Schnyder corneal dystrophy (SCD) の原因遺伝子であることが報告されている^{3)~5)}。SCD とは、角膜にコレステロールやリン脂質が蓄積することで視力低下を引き起こすことが原因と考えられる進行性の疾患である。SCD 患者における UBIAD1 変異体は 21 系統 25 種類以上報告されているが、そのうち 102 番目のアスパラギンがセリン残基に

変異した症例は全体の約 4 割を占めている⁶⁾。

近年、Nickerson らは UBIAD1 が、コレステロール合成に関与する HMG-CoA 還元酵素 (HMGCR) と特異的に結合することを初めて報告した⁷⁾。

HMGCR は HMG-CoA をメバロン酸に還元し、コレステロールの生合成や GGPP, farnesyl pyrophosphate (FPP) などの非ステロール合成に重要なメバロン酸代謝経路の律速酵素で、8 回膜貫通領域を持つ小胞体膜タンパク質である⁸⁾⁹⁾ (図 1)。しかし、UBIAD1 におけるコレステロール代謝の調節や SCD の病態について、詳細なメカニズムは明らかでない。HMGCR を含めたコレステロール合成酵素の大部分は、細胞内コレステロール量が減少すると、代償的にコレステロール合成酵素由来遺伝子の mRNA 発現量が上昇する。この制御

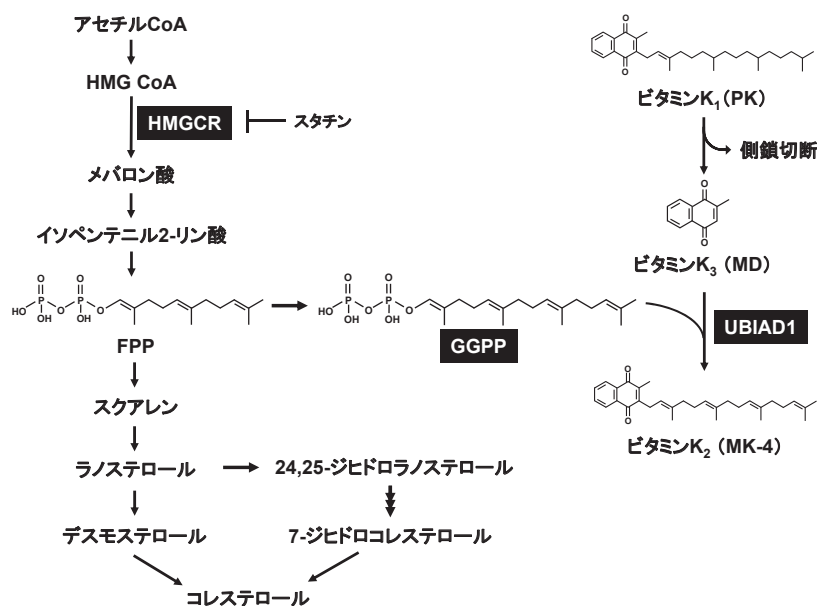


図 1 コレステロールおよびビタミン K の合成経路

に参与する転写因子として, sterol regulatory element-binding protein (SREBP) が, 1985 年ノーベル生理学・医学賞受賞者の Goldstein や Brown らのグループによって発見された^{10) 11)}. SREBP は, SREBP cleavage-activating protein (SCAP) と小胞体膜上で複合体を形成することで, コレステロール合成酵素の遺伝子を調節している. 細胞内コレステロール量が十分量存在する場合, コレステロールは SCAP が有する steroid-sensing domain (SSD) を認識した後, Insulin-induced gene (Insig) と呼ばれる小胞体膜タンパク質を結合し, SREBP-SCAP-Insig 三量体として小胞体膜にとどまり, コレステロール代謝酵素の発現量が抑制される. 一方, 細胞内でコレステロール量が減少したとき, SREBP-SCAP-Insig 三量体から Insig が解離し, SREBP-SCAP 複合体がゴルジ体へ輸送された後に SREBP の N 末端部位が切断される^{12) 13)}. その後, SREBP の N 末端部位が核内に移行し, HMGCR などのコレステロール代謝酵素の mRNA 発現量が促進され, 最終的に細胞内コレステロール量を増加させる^{14) 15)} (図 2).

HMGCR の膜貫通構造には SCAP と同様の SSD が存在している. HMGCR は, 膜貫通領域に存在する SSD によってコレステロールを認識した後, HMGCR-Insig 複合体となる. Insig 結合に関して, SCAP と HMGCR は競合状態にあると言える. 細胞内コレステロールが増加した場合, HMGCR は小胞体上で Insig と複合体を形成する. その後, Insig がユビキチン化の最終段階を担う E3 ligase である glycoprotein 78 (gp78) または translocation in renal carcinoma chromosome 8 (TRC8) をリクルートし, 小胞体膜から細胞質へ移行され, 最終的に HMGCR は 26S Proteasome を介してタンパク質分解される¹⁶⁾. 以上より, 細胞内でコレステロール合成

量を正常に調節するため, HMGCR の発現機構および小胞体関連分解 (Endoplasmic reticulum associated degradation; ERAD) が厳密に制御されている (図 2).

長年, HMGCR の ERAD はコレステロール合成の中間体および最終産物のステロールの両者によって制御されていると考えられてきたが, 詳細なメカニズムは不明であった. そこで, Schumacher らが HMGCR の膜貫通領域に結合する因子を探索する目的で, ストレプトアビジンおよびビオチンによるアフィニティー精製法を用いて HMGCR に結合するタンパク質の同定を目指した. その結果, Nickerson らの検討と同様に⁷⁾, SCD の原因遺伝子である UBIAD1 が HMGCR と結合することを確認した. さらに, コレステロール処理した細胞において, HMGCR が結合するタンパク質の共免疫沈降法を行った. その結果, HMGCR はより強く UBIAD1 と結合していることが認められた. このことから, UBIAD1 は小胞体膜上で HMGCR と結合することで, HMGCR の ERAD を阻害して, コレステロール合成量を増加させることが報告された¹⁷⁾.

これまでに Sever や Elsabrouty らは, MK-4 の側鎖源で非ステロールの GGPP が HMGCR の ERAD を促進することを報告した^{18) 19)}. そこで Schumacher らは, GGPP を処理した細胞において, HMGCR に結合するタンパク質がどのように制御されているか評価した. その結果, GGPP を処理した細胞では, HMGCR は UBIAD1 との結合が認められなかった.

このことから, UBIAD1 は GGPP と結合することで HMGCR から解離し, 小胞体膜からゴルジ体に移行されたことが分かった. さらに, GGPP 処理によって HMGCR は UBIAD1 から解離したことで, HMGCR の ERAD が促進された. 以上のことから, GGPP が

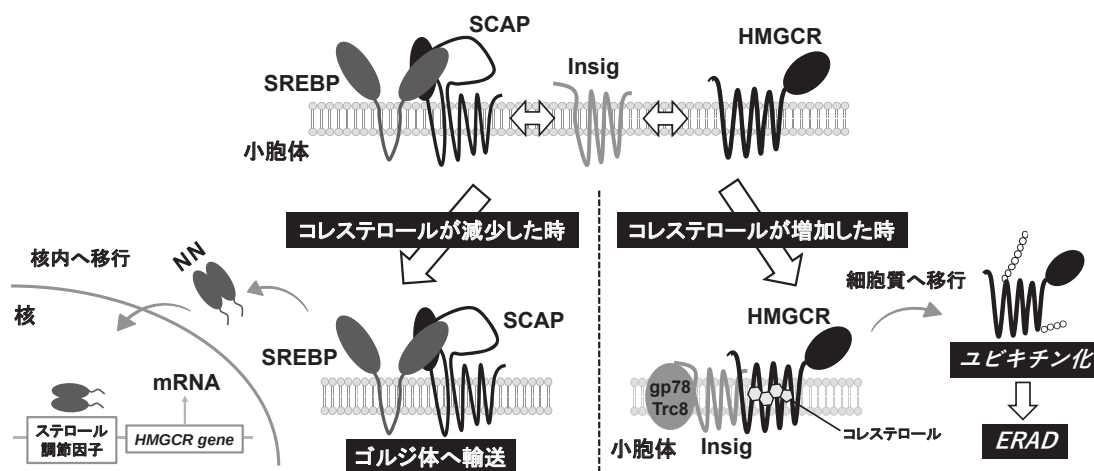


図 2 SREBP の転写機構および HMGCR の分解機構

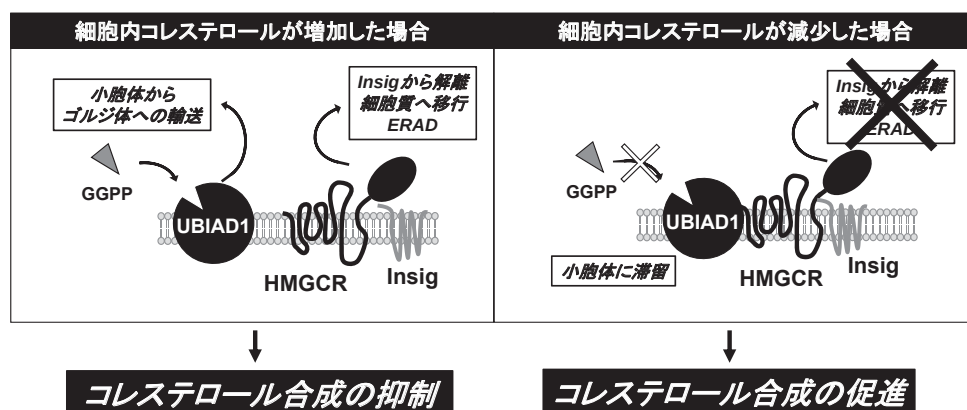


図3 非ステロール GGPP による HMGCR の分解機構

UBIAD1 と HMGCR の結合を制御し、細胞内コレステロール合成を調節していることが考えられた¹⁷⁾(図3)。

ビタミン K 変換酵素である UBIAD1 が、コレステロール合成の律速酵素 HMGCR と小胞体膜上で結合することで HMGCR の ERAD を制御することが見いだされた。非ステロールである GGPP が、UBIAD1 を介して HMGCR の ERAD を制御していることも明らかとなった。また、Schumacher らは HMGCR 阻害剤スタチン処理細胞では、GGPP 量が低下するため UBIAD1 はゴルジ体へ移行せず小胞体膜にとどまる。このため、小胞体上で UBIAD1 と HMGCR が結合したままとなり ERAD が抑制されることが分かった¹⁷⁾。

本研究より、UBIAD1 におけるコレステロール合成を調節する機構として、非ステロールである GGPP が重要な役割を担っていることが明らかとなった。今後、GGPP を介した、コレステロール代謝およびビタミン K 研究の関与が明らかになることが期待される。

Key words :Vitamin K, UBIAD1, HMGCR, SREBP, ERAD, cholesterol metabolism

System Engineering and Science, Graduate School of Engineering and Science, Shibaura Institute of Technology, Japan

Masaharu Kobayashi, Sho Sano, Tasuku Arai, Kohei Murata, Shintaro Tagami, Rina Watanabe, Yoshitomo Suhara, Yoshihisa Hirota

芝浦工業大学大学院 理工学研究科 システム理工学専攻 生命創薬科学分野

小林 正知, 佐野 翔, 新井 佑, 村田 昂平,

田上 晋太郎, 渡邊 莉菜, 須原 義智, 廣田 佳久

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2022.11.4 受付)

文 献

- 1) Nakagawa K, Hirota Y, Sawada N, Yuge N, Watanabe M, Uchino Y, Okuda N, Shimomura Y, Suhara Y, Okano T (2010) Identification of UBIAD1 as a novel human menaquinone-4 biosynthetic enzyme. *Nature* **468**, 117–121
- 2) Huang H, Levin EJ, Liu S, Bai Y, Lockless SW, Zhou M (2014) Structure of a membrane-embedded prenyltransferase homologous to UBIAD1. *PLoS Biol* **12**, e1001911
- 3) Klintworth GK (2009) Corneal dystrophies. *Orphanet Journal of Rare Diseases* **4**
- 4) Orr A, Dubé MP, Marcadier J, Jiang H, Federico A, George S, Seamone C, Andrews D, Dubord P, Holland S, Provost S, Mongrain V, Evans S, Higgins B, Bowman S, Guernsey D, Samuels M (2007) Mutations in the UBIAD1 gene, encoding a potential prenyltransferase, are causal for Schnyder crystalline corneal dystrophy. *PLoS One* **2**, e685
- 5) Weiss JS (2007) Visual morbidity in thirty-four families with Schnyder crystalline corneal dystrophy (an american ophthalmological society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* **105**, 616–648
- 6) Nickerson ML, Kostika BN, Brandt W, Fredericks W, Xu KP, Yu FS, Gold B, Chodosh J, Goldberg M, Lu DW, Yamada M, Tervo TM, Grutzmacher R, Croasdale C, Hoeltzenbein M, Sutphin J, Malkowicz SB, Wessjohann L, Kruth HS, Dean M, Weiss JS (2010) UBIAD1 mutation alters a mitochondrial prenyltransferase to cause schnyder corneal dystrophy. *PLoS One* **5**, e10760
- 7) Nickerson ML, Bosley AD, Weiss JS, Kostika BN, Hirota Y, Brandt W, Esposito D, Kinoshita S, Wessjohann L, Morham SG, Andresson T, Kruth HS, Okano T, Dean M (2013) The UBIAD1 prenyltrans-

- ferase links menaquinone-4 synthesis to cholesterol metabolic enzymes. *Hum Mutat* **34**, 317–29, 2013.
- 8) Goldstein JL, Brown MS (1990) Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* **343**, 425–430
- 9) Wang M, Casey PJ (2016) Protein prenylation: unique fats make their mark on biology. *Nat Rev Mol Cell Biol* **17**, 110–122
- 10) Yokoyama C, Wang X, Briggs MR, Admon A, Wu J, Hua X, Goldstein JL, Brown MS (1993) SREBP-1, a Basic-Helix-Loop-Helix-Leucine zipper protein that controls transcription of the low density lipoprotein receptor gene. *Cell* **75**, 187–197
- 11) Hua X, Yokoyama C, Wu J, Briggs MR, Brown MS, Goldstein JL, Wang X (1993) SREBP-2, a second Basic-Helix-Loop-Helix-Leucine zipper protein that stimulates transcription by binding to a sterol regulatory element. *Proc Natl Acad Sci U S A* **90**, 11603–11607
- 12) Yang T, Espenshade PJ, Wright ME, Yabe D, Gong Y, Aebersold R, Goldstein JL, Brown MS (2002) Sterols promote binding of SCAP to INSIG-1, a membrane protein that facilitates retention of SREBPs in ER. *Cell* **110**, 489–500
- 13) Brown MS, Goldstein JL (1997) The SREBP Pathway: Regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell* **89**, 331–340
- 14) Sato R, Yang J, Wang X, Evans MJ, Ho YK, Goldstein JL, Brown MS (1994) Assignment of the membrane attachment, DNA binding, and transcriptional activation domains of sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1). *J Biol Chem* **269**, 17267–17273
- 15) Wang X, Sato R, Brown MS, Hua X, Goldstein JL (1994) SREBP-1, a membrane-bound transcription factor released by sterol-regulated proteolysis. *Cell* **77**, 53–62
- 16) Jo Y, Lee PC, Sguigna PV, DeBose-Boyd RA (2011) Sterol-induced degradation of HMG-CoA reductase depends on interplay of two Insigs and two ubiquitin ligases, gp78 and Trc8. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**, 20503–20508
- 17) Schumacher MM, Elsabrouty R, Seemann J, Jo Y, DeBose-Boyd RA (2015) The prenyltransferase UBIAD1 is the target of geranylgeraniol in degradation of HMG CoA reductase. *eLife* **4**, e05560
- 18) Sever N, Song BL, Yabe D, Goldstein JL, Brown MS, DeBose-Boyd RA (2003) Insig-dependent ubiquitination and degradation of mammalian 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase stimulated by sterols and geranylgeraniol. *J Biol Chem* **278**, 52479–52490
- 19) Elsabrouty R, Jo Y, Dinh TT, DeBose-Boyd RA (2013) Sterol-induced dislocation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase from membranes of permeabilized cells. *Mol Biol Cell* **24**, 3300–3308