

「たんぱく質の構造・機能と発現メカニズム」

平成 13 年度採択研究代表者

永田 和宏

(京都大学再生医科学研究所 教授)

「小胞体におけるタンパク質の品質管理機構」

1. 研究実施の概要

細胞は異常な蛋白質が生じた場合、それらを監視して再生ないしは分解処理する品質管理機構を備えている。本研究では小胞体における蛋白質の品質管理機構について、1) 蛋白質の正しいフォールディングを促進する機構、2) 不良蛋白質を分解する機構、および3) それら2つの機構に必要な因子をそれぞれ供給する機構の3つについて研究を進める。本研究は、品質管理の破綻による神経変性疾患をはじめとするフォールディング異常病の病態の理解及び治療への道を開くものとなる。

京大再生研グループ:

小胞体においてフォールディング異常を起したタンパク質の分解に関わる重要な因子として EDEM を発見した。EDEM は小胞体中で Mannose 8B form の糖タンパク質を認識して、小胞体からサイトゾルへの逆輸送を促進し、小胞体関連分解(ERAD)を促進する因子である。今回、我々は EDEM が同じく小胞体レクチン様シャペロンであるカルネキシンと相互作用すること、また、分解されるべき基質がカルネキシンから EDEM へ受け渡されることを発見した。ERAD における分解機構はまだ十分に明らかになっていないが、この研究はこのホットな分野で、初めて基質の受け渡しを明らかにしたものである。

札幌医大グループ:

- (1) 蛍光相関分光法(FCS)を用いた分泌系たんぱく質の成熟化過程の非侵襲的解析
 - (a) FCS法の生細胞での単一分子レベルでの分子動態計測の為の測定条件の至適化
 - (b) 解析可能な分子のスクリーニング
 - (c) データ解析方法の検討
- (2) 小胞体での品質管理機構による巨大分子集合体の処理機構の解明
 - (a) 品質管理を受ける巨大分子集合体のスクリーニング
 - (b) 処理過程の解析
- (3) フォールディング後の蛋白の小胞体レベルでの動態制御
 - (a) 様々な COPII コート形成因子の小胞体遷移領域と細胞質プールとの交換反応の多様性
 - (b) その交換反応の制御を行う因子の解明について

京大生命科学グループ:

UPR 経路には、ATF6 経路と IRE1-XBP1 経路の2つがあり、哺乳動物はそれらを巧みに使い分けながら、小胞体における品質管理に必要な因子を供給していると考えられていたが、その詳細は不明であった。森グループは、永田グループにより発見された EDEM(不良糖タンパク質の分解の鍵となる分子)が、ATF6 経路ではなく IRE1-XBP1 経路によって供給されることを見出した。

このことは、品質管理機構を考える上で非常に重要な情報となると考え、さらに解析を行なっている。

2. 研究実施体制

京大再生研グループ

- ・ 永田和宏(京都大学再生医科学研究所、教授)
- ・ 小胞体における productive folding と分解による品質管理

札幌医大グループ

- ・ 和田郁夫(札幌医科大学医学部、助教授)
- ・ 小胞体分子シャペロン・カルネキシンによる品質管理機構

京大生命科学グループ

- ・ 森和俊(京都大学大学院生命科学研究科、助教授)
- ・ UPR 経路を介した小胞体品質管理機構