

「たんぱく質の構造・機能と発現メカニズム」

平成14年度採択研究代表者

反町 洋之

(東京大学大学院農学生命科学研究科 助教授)

## 「細胞内モジュレータプロテアーゼの生理機能の解明」

### 1. 研究実施の概要

生体を構成する細胞は様々なタンパク質の機能の協同により制御されている。そのタンパク質に直接作用してその機能・構造・活性などを調節する”モジュレータプロテアーゼ”は、その作用が直接的かつダイナミックであり、生体を制御する上で最も重要な因子であるといっても過言ではない。細胞質内に存在するモジュレータプロテアーゼの代表の一つであるカルパインは細胞内情報伝達系に関与する様々な酵素・転写因子や細胞の形態制御に関与する細胞骨格系タンパク質などに直接作用してこれらを制御しており、細胞の機能に極めて重要な役割を果たしている。そのため、カルパインの機能不全により糖尿病、筋ジストロフィー、ガン、アルツハイマー病、虚血性疾患など様々な疾患を引き起こしてしまう。我々が見出した組織特異的に発現するカルパイン[骨格筋特異的p94、胃特異的nCL-2/-2'、消化管特異的nCL-4]や酵母のカルパイン[Cp11p]にフォーカスを当て、立体構造解析や、新規活性測定システムの開発と応用などにより、カルパインの作用機序の分子機構を解析して、プロテアーゼによる生体制御機構の根本原理を解明するのが本研究の目的である。本研究によりカルパインの関与する疾患の発症分子機構を明らかにして、その診断・治療・予防に対し、モデルマウス開発をはじめ大きな寄与を成すことが可能となる。

### 2. 研究実施体制

#### [1] 反町研究グループ

- ① 研究分担グループ長：反町 洋之（東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻生物機能開発化学研究室、助教授）
- ② 研究項目：
  - (1) p94:C129Sノックインマウスを用いた解析
  - (2) nCL-2/-2':C105Sノックインマウスの解析
  - (3) nCL-4ノックアウトマウスの作成と解析
  - (4) p94及びnCL-2の立体構造解析
  - (5) 新規同定分子の遺伝子操作マウスのターゲティングストラテジーの考案と解析

- (6) p94活性制御機構及び生体内ターゲットの解析
- (7) プロテアーゼ活性スペクトル測定システムの開発と応用

[2] 前田研究グループ (旧酵母システム開発研究グループ)

- ① 研究分担グループ長： 前田 達哉 (東京大学分子細胞生物学研究所生体超高分子研究室、助教授)
- ② 研究項目：
  - (1) Cp11p-Rim101p経路欠損変異の抑圧変異の単離と原因遺伝子の同定
  - (2) 抑圧変異を用いたCp11p-Rim101p経路におけるシグナルフローの解明
  - (3) Cp11p-Rim101p経路のin vitro再構成系の確立
  - (4) 哺乳類相同遺伝子の単離と相同経路の解明
  - (5) 哺乳類モジュレータープロテアーゼの研究ツール・検索系としての酵母系の開発と利用

[3] 饗場研究グループ

- ① 研究分担グループ長： 饗場 篤 (神戸大学大学院医学系研究科医科学専攻生命医科学領域分子細胞生物学講座、教授)
- ② 研究項目：
  - (1) p94:C129Sノックインマウスの作成
  - (2) nCL-4 conditionalノックアウトマウスの作成
  - (3) 新規同定分子の遺伝子操作マウスのターゲティングストラテジーの考案と作成