

2023 年度年次報告書
細胞の動的・高次構造体
2022 年度採択研究代表者

持田 啓佑

理化学研究所 脳神経科学研究センター／科学技術振興機構
研究員／さがけ研究者

小胞体タンパク質分解過程の場の観測と分子基盤の解明

研究成果の概要

哺乳動物細胞において、タンパク質の3割以上は小胞体で合成される膜タンパク質や分泌タンパク質であり、過剰あるいは異常なタンパク質は分解経路を通じて小胞体から除去される。本研究では、小胞体タンパク質の分解過程について蛍光イメージング技術等を駆使してその空間情報を明らかにし、高次構造体としてこの現象を理解することを目指す。

本年度は小胞体タンパク質分解に関わるタンパク質複合体について、その空間的局在情報を超解像蛍光イメージングにより取得するとともに、高次構造体としての理解を深めるため、自己会合の分子メカニズムについて詳細な解析を進めた。組み換えタンパク質の大腸菌からの精製条件を確立し、精製タンパク質を用いた蛍光イメージング解析および分光学的解析、さらに AlphaFold2 を用いた立体構造予測などにより、高次構造体形成の分子基盤を明らかにし、特徴的なアミノ酸配列同士の相互作用が高次集合の主要な駆動力であることを明らかにした。

また、試験管内で高次構造体形成に欠損を示す変異体では、培養細胞において小胞体タンパク質分解の活性が顕著に低下しており、小胞体膜上での集積にも欠損を示すことを明らかにした。これらの解析を通じて、小胞体タンパク質分解過程における高次構造体形成の分子基盤とその重要性が明らかとなってきた。