

課題名：異常膜タンパク質の小胞体局在化疾患の分子基盤の解明と創薬に向けた研究開発

氏名：佐藤健

機関名：群馬大学

## 1. 研究の背景

人体を構成する細胞の表面(細胞膜)には多様なタンパク質が存在し重要な役割を担う。これらは細胞内の小胞体という所で作られ細胞膜へと輸出されるが、小胞体には異常なタンパク質を検出し輸出しないようにする品質管理機能が備わっている。一方で、この品質管理は厳しすぎるため、遺伝子異常により僅かに機能が低下したタンパク質ですら殆ど細胞膜へと輸出されなくなり、膵臓、腎臓、神経等の深刻な遺伝病の原因となる。

## 2. 研究の目標

本研究では本来細胞膜に存在すべきタンパク質が小胞体から輸出されないために起こる様々な遺伝病に焦点をあて、実験動物を用いてこれらの病状を再現し、遺伝子レベルで原因究明を目指す。また、小胞体の品質管理に捕えられた機能低下タンパク質を少しでも細胞膜へと輸出させることにより、これらの病状を緩和する薬剤等の探索を試みる。

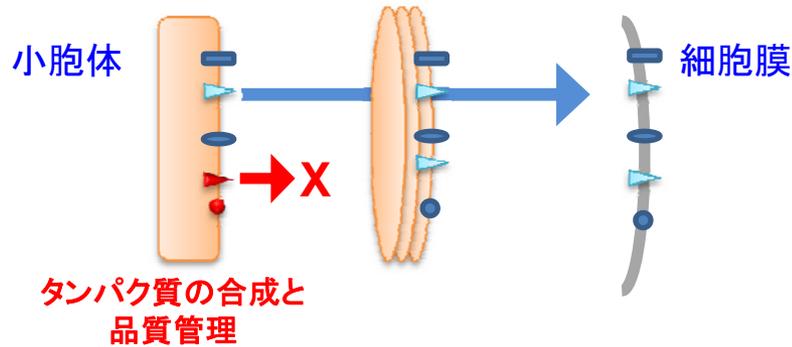
## 3. 研究の特色

本研究の特色はこれまで個別に研究されてきたこれらの遺伝病において「小胞体の品質管理」という共通点に着目し、その仕組みを明らかにする点である。また小胞体の品質管理機能をコントロールすることで、これらの病気に広く効果のある薬剤の発見を目指す点である。

## 4. 将来的に期待される効果や応用分野

本研究によって品質管理に働く遺伝子を特定し、機能低下タンパク質を小胞体から細胞膜へと輸出させるような薬剤等を発見できれば、これまで治療の難しかった小胞体品質管理関連の様々な遺伝病治療に役立つと期待される。

ヒトの体は約70兆個の細胞からできています。これらの細胞の表面(細胞膜)にはたくさんのタンパク質が存在し、生命の維持に重要な役割を果たしています。これらのタンパク質は細胞の中にある小胞体という場所で作られ、正しくできているか厳しいチェックを受けた(品質管理)後に細胞表面へと運ばれます(図 ▲)。



ある種の遺伝病では遺伝子異常によって細胞表面で働くタンパク質の形が変化してしまい(図 ▲)、品質管理システムによって小胞体から出られなくなってしまいます。これらの変異タンパク質の多くはまだ働く能力を持っているのですが、働き場(細胞表面)に行くことができないため、能力を発揮することができません。その結果、タンパク質としての役割を果たせず、神経、腎臓、心臓などのさまざまな遺伝病の原因となってしまいます。

私たちは、これらの原因タンパク質を小胞体にとどめる品質管理の仕組みを解明するとともに、これらの原因タンパク質を小胞体から本来の働き場である細胞膜へと移動させる薬剤等を見つけることを目標としています。もしこのような薬剤が見つければ、私たちがターゲットにしている様々な遺伝病の治療に役立つものと期待されます。

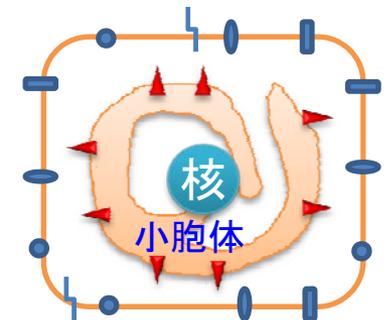
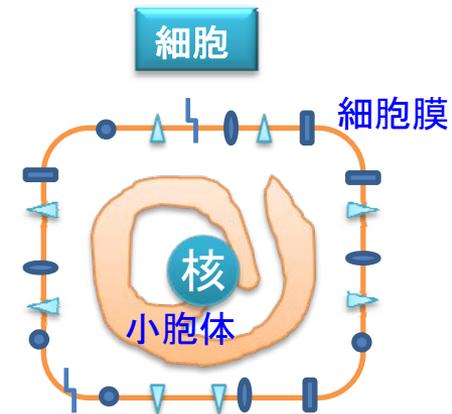
健康な方  
(▲が細胞膜に存在)



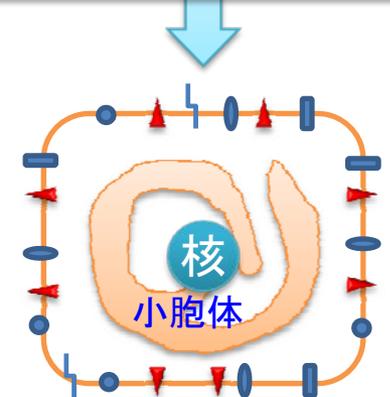
ある種の遺伝病の方  
(▲が小胞体にたまる)



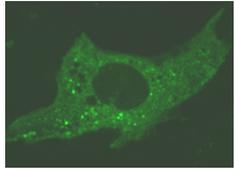
遺伝病の症状の緩和, 治療



小胞体品質管理の仕組みの解明  
小胞体品質管理を緩める薬の探索



# 疾患原因タンパク質の 小胞体局在化メカニズムの解明に向けて



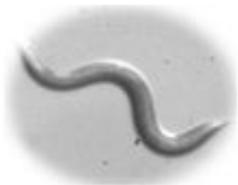
## 動物培養細胞系

- ほ乳類培養細胞における疾患モデルの構築
- 小胞体局在化を解除する薬剤スクリーニング
- 線虫解析で得られた新規関連因子の解析

## ほ乳類個体への研究展開



- 疾患モデルマウスの開発
- 動物個体に対する候補薬剤の効果
- 異常タンパク質の小胞体局在化疾患の治療薬開発に向けた研究展開



## 線虫 *C. elegans*

- 生きた動物を用いた疾患モデルの構築と遺伝学的解析
- 新規関連因子の探索と機能解析