

生体におけるゴルジ体関連分解GOMEDの役割と関連疾患

	研究代表者	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授 清水 重臣（しみず しげおみ）	研究者番号: 70271020
	研究課題 情報	課題番号: 23H05480 キーワード: ゴルジ体、GOMED、タンパク質分解、神経変性疾患	研究期間: 2023年度～2027年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

細胞内のタンパク質の品質を管理する機能として、オートファジーなどが知られている。一方、研究代表者は、ゴルジ体を介して運搬される、細胞膜タンパク質や分泌タンパク質の品質管理機構としてゴルジ体関連分解 (Golgi-membrane associated degradation; GOMED)を発見した。また、GOMEDの異常による疾患発症の可能性を見出している。この研究は、GOMEDの実行機構を明らかにし、関連する疾患の克服を目指すものである。

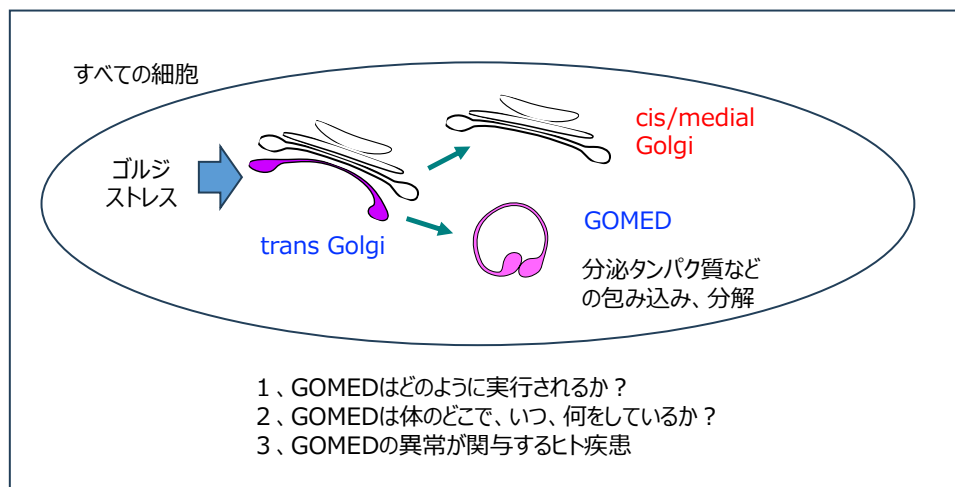


図1 本研究のイメージ図

GOMEDは、トランスゴルジ膜を由来として形成される。本研究では、1、GOMEDはどのように実行されるか？ 2、GOMEDは体のどこで、いつ、何をしているか？ 3、GOMEDの異常が関与するヒト疾患を明らかにする。

●GOMEDの実行分子の解析

これまでに、GOMED関連分子を複数同定しているが、さらに未同定の分子が複数存在する。これらを同定するために、酵母遺伝学、ケミカルバイオロジー、免疫沈降／マスペクトルの3つの方法で同定する。

●GOMED実行素過程の解析

GOMEDは、トランスゴルジ体膜の変形によって形成される。この時、ゴルジ体膜において、いかなる分子のやり取りが行われ、膜がどのように変形するかを高速超解像4D顕微鏡 (SCLIM)、電子顕微鏡と蛍光顕微鏡を組み合わせたCLEM法、ゴルジ体局所の分子計測を行えるSICMを用いて解析する。

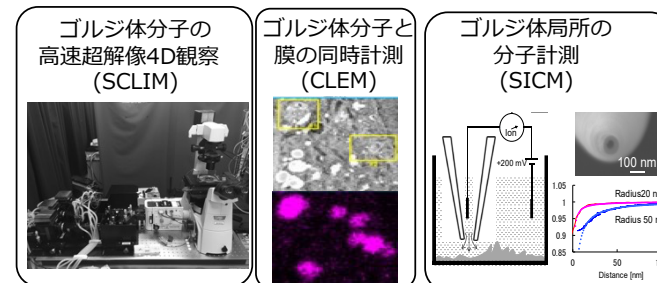


図2 ゴルジ体からGOMEDが形成される素過程の解析

ゴルジ体分子のダイナミクス、分子と膜の局在関係、ゴルジ体局所の低分子計測を行うことにより、ゴルジ体の構造と機能の連関を解析する。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●GOMEDの変調によるヒト疾患の解析

神経細胞特異的にGOMEDが破綻しているマウスでは、鉄の沈着を伴う神経変性が生じる。類似の表現系を示す病気が報告されているため、GOMEDの変調がいかなる疾患に関与しているかを明らかにする。現在、腸炎をはじめ、さまざまな疾患との関連性が示唆されており、これらを科学的に証明する。



図3 GOMEDが破綻したマウスでは、姿勢保持、歩行に障害が生じ、神経変性疾患様の症状が出現する

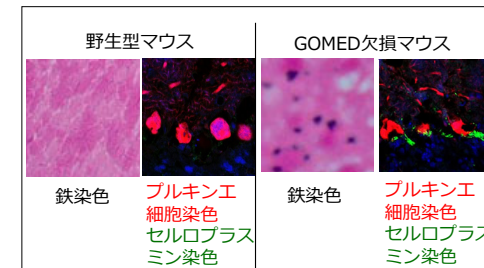


図4 GOMEDが破綻したマウスの神経細胞では、鉄の沈着とセルロプラスミン (GOMEDで分解される鉄代謝酵素) の蓄積が出現する