



## 細胞外タンパク質分解システムの分子機構解明から、血液をきれいにする

分子レベルから細胞レベルの生物学およびその関連分野



研究者所属・職名 : 大学院理学研究院・准教授

ふりがな いたくら えいすけ

氏名 : 板倉 英祐

主な採択課題 :

- [基盤研究\(B\)「血液内変性タンパク質分解経路の生理的役割の解明」\(2020-2023\)](#)
- [新学術領域研究\(研究領域提案型\)「細胞外タンパク質の選択的分解経路の分子機構解析」\(2020-2021\)](#)
- [挑戦的研究\(萌芽\)「細胞外タンパク質品質管理システムの実証と研究基盤創出」\(2019-2020\)](#)

分野 : 細胞生物学、タンパク質品質管理

キーワード : タンパク質分解、細胞外タンパク質、アミロイドーシス、アルツハイマー病

### 課題

#### ●なぜこの研究をおこなったのか？(研究の背景・目的)

ヒト生体は2万種類以上のタンパク質でできている。しかしタンパク質はストレスによるダメージや、遺伝子変異により不良タンパク質とが生じる。不良タンパク質の増加蓄積はアルツハイマー病を代表とする種々の神経変性疾患などの疾病原因となってしまう。哺乳類のタンパク質は実際には2-3日程度で常時分解・合成を繰り返し、細胞内におけるタンパク質分解システムは世界的に多くのことが解明された。しかし細胞外環境にあたる血液や間質液中でタンパク質がどのように品質管理・分解されるのか、実は全く分かっていないことを私は見出し、その世界的にも未踏の研究領域の開拓に挑戦している。

#### ●研究するにあたっての苦労や工夫(研究の手法)

分野が開拓されていない大きな理由は、その研究手法が確立されていないからである。私のそれまでの細胞内タンパク質分解系から学んだ蛍光を利用したタンパク質分解検出法や、分解モデル基質などを細胞外タンパク質の研究分野へ次々と応用した。解析手法の転用とin vitro手法がうまくマッチし、ほ乳類培養細胞を用いた細胞外タンパク質分解量の定量解析手法を確立し、発見を後押ししてくれた。

### 細胞外タンパク質分解・品質管理システム??

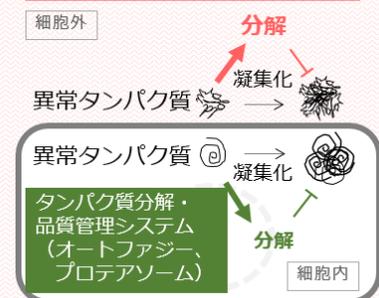


図1 細胞外にタンパク質分解システムは存在するのか？

## 細胞外タンパク質分解システムの分子機構解明から、血液をきれいにする

分子レベルから細胞レベルの生物学およびその関連分野

### 研究成果

#### ●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

細胞外シャペロンClusterinに着目することで、細胞外異常タンパク質の選択的な分解システムを突き止めた。

- ① 細胞外シャペロンClusterinが異常タンパク質と結合する。
- ② Clusterin+異常タンパク質複合体が細胞表面受容体（ヘパラン硫酸）に結合する。
- ③ 異常タンパク質複合体が細胞内にエンドサイトーシスで取り込まれる。
- ④ 異常タンパク質が細胞内のリソソームで分解される。（図2左）

つまり、血液や体液中などの細胞外環境では、Clusterinなどの細胞外シャペロンがパトロールしており、異常な細胞外タンパク質が出現すると捕獲する。Clusterinと異常タンパク質の複合体は、細胞表面の受容体を介して、細胞内のリソソームへと運ばれ分解されることで、細胞外の異常タンパク質を除去することができる。これは世界で初めて細胞外環境にも選択的なタンパク質分解システムが存在することを発見になった。Chaperon and Receptor-mediated Extracellular protein Degradation (CRED)と名付けた。

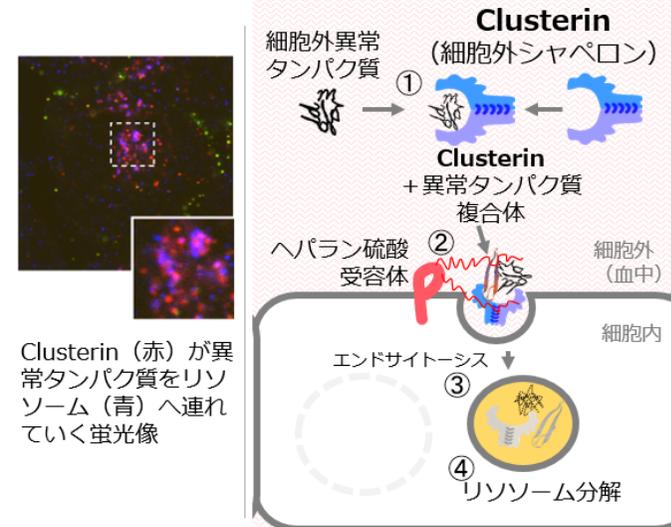


図2 細胞外シャペロンによる細胞外タンパク質分解システムの概略図。

### 今後の展望

#### ●今後の展望・期待される効果

最終的な期待目標は、血液中の不要なゴミタンパク質を自在に除去するオーダーメイドな細胞外タンパク質分解システムの構築である。そのために現在、主に3つの方向性を主軸に進めている。1：細胞外シャペロンは他にどのくらいあるのか？それぞれの基質選択の分子機構の解明、2：細胞外のゴミタンパク質とはどのような基質なのか？ストレス環境や疾患関連因子から分解されるタンパク質の性質の解明、3：CREDシステムの生理的な機能は？関連因子のノックアウトマウスの解析から生理的重要性を探る。これらの成果から、基礎研究分野の開拓と、応用研究を進展させたい。



図3 血液をきれいにする