

## 【基盤研究(S)】

生物系(生物学)



### 研究課題名 レドックス制御による小胞体恒常性維持機構の研究

京都産業大学・総合生命科学部・教授

ながた かずひろ  
永田 和宏

研究分野: 生物学、生物科学、細胞生物学

キーワード: タンパク質分解、小胞体

#### 【研究の背景・目的】

小胞体において変性したタンパク質は、ERからサイトゾルに逆輸送されたのち、ユビキチンプロテアソーム系によって分解される(小胞体関連分解、ERAD)。ERADの分子機構を研究する過程で、新規還元酵素ERdj5を発見し、その機能解析を行ってきた。ERdj5は、新生タンパク質の酸化還元を通じて、タンパク質の動態調節に必須であるばかりでなく、品質管理にも重要な役割を果たしている。一方で、小胞体内レドックス環境がカルシウムポンプの活性を調節していることが明らかになっている。小胞体内の3つの恒常性(タンパク質、レドックス、カルシウム)は互いに緊密にクロストークを行っているが、本研究では、これら3つの恒常性のクロストークの分子機構を明らかにすることを目的とする。

#### 【研究の方法】

##### (1) 小胞体関連分解ERADを中心としたタンパク質恒常性維持機構

ERADに関わる還元酵素ERdj5がどのように還元力を得ているのかを明らかにする。サイトゾルから直接GSHを得ているのであれば、そのチャンネルの同定を行う。また、分解すべきタンパク質のジスルフィド結合を開裂して、小胞体膜上のdislocon channelを通過しやすくすることが必須であるが、小胞体の酸化的環境下ではいったん還元したシステインもすぐに酸化してしまうことが考えられる。基質がdisloconまでどのように還元状態を維持するのか、またどのような因子の助けを得て、disloconへリクルートされるのか、それらに関わる因子を探る。

##### (2) 小胞体レドックス恒常性の維持機構

小胞体には20種以上の酸化還元酵素(OR)が存在する。それらは相互作用し、カスケード反応によって小胞体内レドックス環境を維持しているが、それらの分子機構は依然として不明の部分が多い。代表的な酸化酵素Ero1aとPDIをハブ複合体として、他のORの反応を調節している機構を明らかにする。特に酸化反応における電子伝達経路を明らかにしたい。

##### (3) 小胞体カルシウム恒常性の維持機構

小胞体はカルシウムの貯蔵オルガネラとして重要な役割を果たしているが、その恒常性はインとア

ウトの2つのカルシウムポンプによって担われている。それぞれのポンプのカルシウム運搬活性は、小胞体レドックス状態によって制御を受けている。そのカルシウムポンプの酸化還元を担っているORは何なのかについて、網羅的に解析を進める。

#### 【期待される成果と意義】

小胞体はタンパク質合成を担う中心的な場であり、総タンパク質の3分の1は小胞体で合成されている。その他に、酸化還元環境を形成し、またカルシウム貯蔵を担うオルガネラでもある。タンパク質合成、レドックス環境、カルシウム濃度はそれぞれ小胞体の恒常性を維持するためのもっとも基本的な要素である。本研究は、それら3つの恒常性が独立に維持されているのではなく、互いに緊密なクロストークのもとに保たれていることに注目し、その分子機構を明らかにしようとするものである。細胞の正常な増殖、機能発現における小胞体の役割について重要な知見が得られるものと期待される。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Usioda, R. et al., ERdj5 is required as a disulfide reductase for degradation of misfolded proteins in the ER. *Science* **321**; 569-572 (2008)

Hagiwara, M. et al., Structural bases of an ERAD pathway mediated by the ER-resident protein disulfide reductase ERdj5. *Mol. Cell* **41**; 432-444 (2011)

#### 【研究期間と研究経費】

平成24年度-28年度

167,700千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.cc.kyoto-su.ac.jp/~nagata/index-j.html>