



第2のオートファジー機構GOMEDの生体での役割解明

研究者所属・職名 : 難治疾患研究所・教授

ふりがな しみず しげおみ

氏名 : 清水 重臣

主な採択課題 :

- [基盤研究\(A\) 「新規蛋白質分解機構GOMEDの生物学的役割と新たなゴルジ像の提唱」 \(2017-2019\)](#)
- [基盤研究\(A\) 「細胞外とのコミュニケーションの司令塔としての新たなゴルジ体の役割」 \(2020-2022\)](#)
- [新学術領域研究\(研究領域提案型\) 「ミトコンドリア、ゴルジ体に関連する応答ゾーン、連携ゾーン解析」 \(2017-2021\)](#)

分野 : 細胞生物学、医化学

キーワード : GOMED、ゴルジ体、オートファジー、神経変性疾患、赤血球分化

課題

- なぜこの研究をおこなったのか? (研究の背景・目的)

私たちの体を構成する細胞は、常に新しいタンパク質などを合成し、同時に古くなったタンパク質などを分解している。この分解を実行している細胞機能がオートファジーであり、2016年度のノーベル賞の受賞対象となった。私たちは、これまでに第2のオートファジーと呼べる新たなタンパク質分解機構GOMEDを発見した(nature 2009)。このGOMEDの実行機構や生体での役割はまったく不明であり、これらを明らかにする研究を行った。

- 研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)

当初、GOMEDの実行を同定するための指標がなく定量的な測定が困難であった。このために、ゴルジ体の形態変化を手がかりとして、電子顕微鏡画像と蛍光顕微鏡画像を組み合わせるCLEM(Correlative light and electron microscopy)法を駆使して、GOMEDの多寡を解析した。最近では、簡便な測定法の開発により、研究は大きく進捗した。

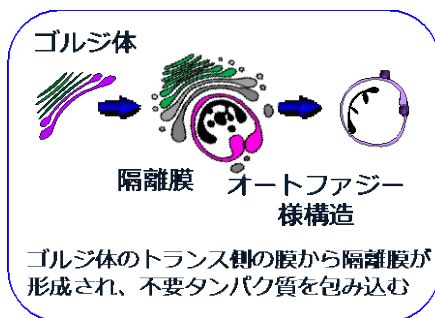


図1 GOMEDのイメージ図

第2のオートファジー機構GOMEDの生体での役割解明

研究成果

- どんな成果がでたか？どんな発見があったか？
 - 1) GOMEDは、ゴルジ体のトランス膜の変形に起因し、この膜が、細胞内の不要なタンパク質やオルガネラを包み込み分解する(nature '09)。
 - 2) GOMEDは、酵母細胞から種を超えて保存された細胞機能であり、ゴルジ体からの細胞外分泌経路(ホルモン分泌など)に負荷がかかると発動する(EMBO J '16)。
 - 3) ゴルジ体を経由して運搬されるGOMEDの最初期には、Ulk1の特殊部位のリン酸化が必要である(nature commun '20)。
 - 4) GOMEDは、赤血球の最終分化に必須である(nature commun '14)。
 - 5) GOMEDは、低血糖時のインスリン分泌制御に関わっている(EMBO J '16)。
 - 6) GOMEDは、神経細胞の機能維持に必須な機能である。GOMEDが機能しないと神経細胞内に不良タンパク質や鉄イオンが蓄積し、これらによって神経細胞が変性脱落し、顕著な小脳失調を引き起こす(nature commun '20)。

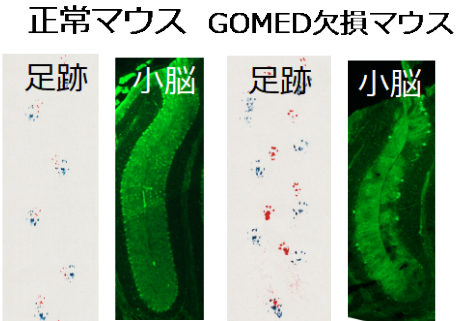


図2 GOMED欠損マウスの異常
 GOMEDが起きないと、小脳プルキンエ細胞の変性、脱落により歩行障害が生じる

今後の展望

- 今後の展望・期待される効果
 GOMEDの変調によって、神経変性やホルモンの分泌異常など、様々な疾患に罹患することがわかってきた。現在、これらに対する創薬開発研究を進めており、臨床応用することによって、難病克服に貢献できるものと考えている。

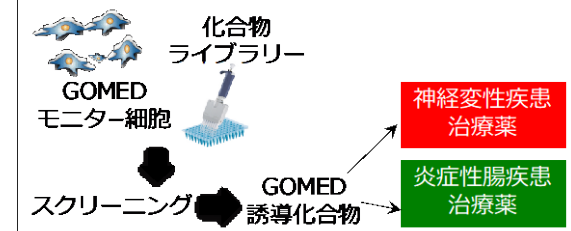


図3 GOMED創薬
 GOMED誘導化合物を用いた創薬開発研究を行なっている