

課題名: タンパク質品質管理に関わるジスルフィド結合形成・開裂因子の分子基盤

氏名: 稲葉謙次

機関名: 東北大学

### 1. 研究の背景

我々が生命活動を営む上で、細胞内で合成されたタンパク質の品質は厳密に管理されていなければならない。このシステムにおいて、**ジスルフィド結合(二つのシステイン間で架かる共有結合)の形成・開裂反応はタンパク質の高次構造形成の促進あるいは不良品タンパク質の分解除去において極めて重要な酸化還元反応である**(次頁図参照)。これらシステムの破綻は細胞内の構造異常タンパク質の過剰蓄積につながり、アルツハイマー病、パーキンソン病等の神経変性疾患を誘発することが知られている。しかしながら、我々高等生物細胞においてジスルフィド結合の形成・開裂に関わる因子の作用機序さらにはネットワークに関する分子レベルかつ網羅的研究は世界的に始まったばかりである。

### 2. 研究の目標

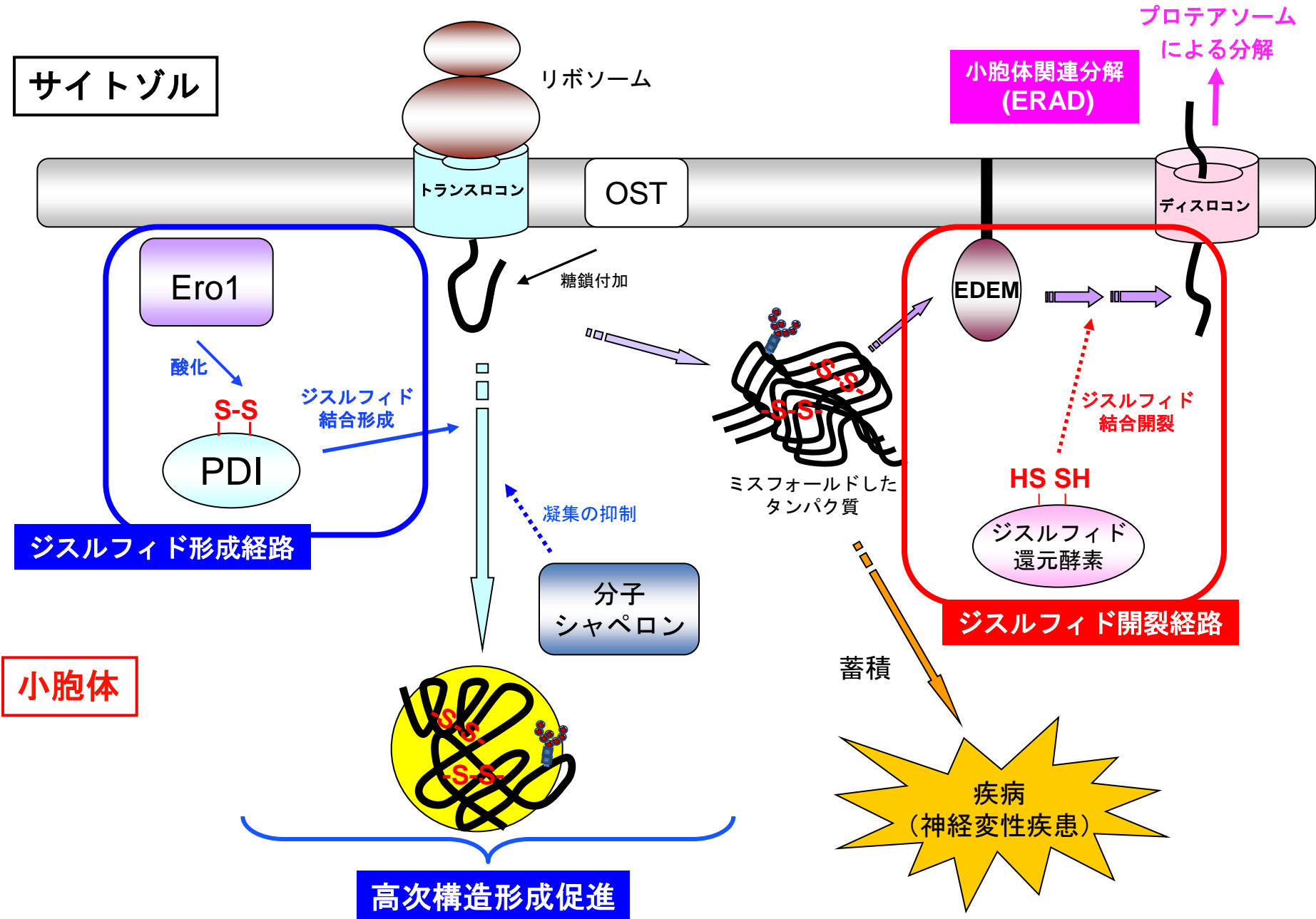
高等生物由来のジスルフィド結合形成・開裂に関わる因子の高分解能構造、機能発現機構、さらにはそれら因子間の相互作用ネットワークを解析することにより、**チオール基のレドックス反応を介したタンパク質品質管理システムの作用機序を深く究明する**。

### 3. 研究の特色

これまで高等生物由来のジスルフィド結合形成・開裂因子の分子構造に立脚した機能発現メカニズムの解明例はほとんどない。またそれら因子の多くは、具体的な生理的機能が依然未解明である。これに加え、細胞におけるタンパク質品質管理機構について、システインのチオール基を介したレドックス制御という観点から研究された例は数少ない。したがって、**「タンパク質品質管理とレドックス制御」という新たな学問領域の創成を目指す**本研究は極めて斬新かつ独創的であり、必要性が極めて高い。

### 4. 将来的に期待される効果や応用分野

細胞内で蓄積した機能不全の不良品タンパク質は、アルツハイマー病などの神経変性疾患の一因となる。またジスルフィド結合の形成を伴うタンパク質の酸化的フォールディング反応は、抗体・MHC分子・インスリンなどの生合成に直結する。したがって本研究を遂行することは、神経変性疾患のみならず免疫疾患、糖尿病などの分子レベルでの成因解明さらには治療戦略の開発が将来的に期待される。



細胞におけるタンパク質品質管理機構 (小胞体の例)

-タンパク質ジスルフィド結合形成・開裂因子をターゲットとして-

・ 構造生物学  
・ 蛋白質化学

各論  
分子機構解明  
定量的解析

プロテオミクス

全体像  
ネットワーク解析

フィードバック!

細胞生物学

細胞レベルでの検証

新学問領域「タンパク質品質管理に関わるレドックスバイオロジー」の創成

ミスフォールドタンパク質、レドックス恒常性の破綻に起因する種々の疾病の成因解明