

課題番号: LS020
助成額: 159百万円

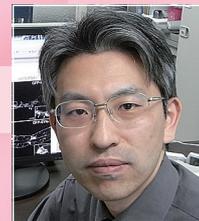
ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成 23年 2月 10日
～平成 26年 3月 31日

異常膜タンパク質の小胞体局在化疾患の分子基盤の解明と創薬に向けた研究開発

佐藤 健 群馬大学生体調節研究所 教授
Ken Sato



専門分野
細胞生物学

キーワード

ゲノム医科学・疾患関連遺伝子 / 実験動物学・疾患モデル / 生物物理学・生体膜・受容体・チャンネル / 生物物理学・フォールディング / 細胞生物学・細胞構造・機能 / 小胞体品質管理機構 / メンブレ Trafficking

WEBページ

<http://traffic.dept.med.gunma-u.ac.jp/research.html>

研究背景

細胞膜タンパク質は、まず小胞体で合成後、ゴルジ体を経て細胞膜へと輸送される。しかしながら、ある種の変異異常膜タンパク質は小胞体における品質管理機構にトラップされ、小胞体に蓄積するか分解除去される。そのため、機能を保持しているタンパク質でさえ細胞膜へと輸送されなくなり、様々な疾患の原因となる。

研究目的

本研究では、様々な疾患原因膜タンパク質の小胞体局在化機構に焦点をあて、解析を行う。本研究の特色は、線虫、マウス、動物培養細胞を用いて様々な疾患モデルを構築し、これらの小胞体局在化に関する因子の同定と作用機作について解析を行い、その分子機構の解明と小胞体局在化を緩和する薬剤の発見を目指す点である。

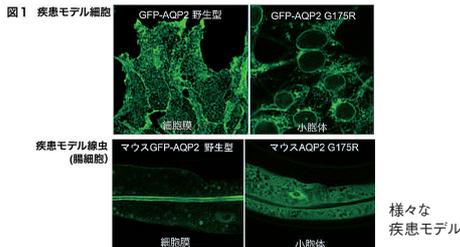
実績

代表論文: Scientific Reports, 4, 5974, (2014)
新聞: 上毛新聞朝刊「網膜タンパク蓄積の遺伝病 治療法つながる発見」(2014年8月7日)
一般雑誌: Nature誌のNature Spotlight (Spotlight on Gunma: A big hope for patients with genetic diseases) にて研究内容が紹介された(2012年 12月5日)

研究成果

小胞体に蓄積する異常膜タンパク質を発現する疾患モデルの開発

様々な疾患原因膜タンパク質に蛍光タンパク質を結合したタンパク質を安定に発現する動物培養細胞および線虫を構築し、生体内で疾患原因タンパク質の動きを観察できる疾患モデルを多数開発した。

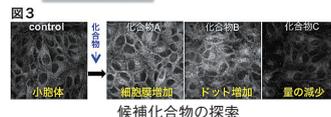
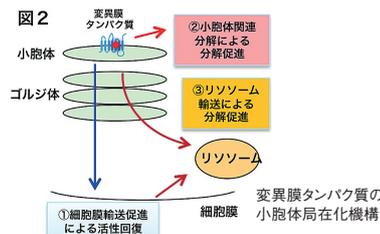


疾患原因膜タンパク質の小胞体局在性、安定性に影響する新規化合物の探索

作製した疾患モデル細胞に化合物ライブラリーを添加し、小胞体局在性、安定性に影響する新規薬剤のスクリーニングを行ったところ、複数の新規候補化合物を得た。

疾患原因膜タンパク質の小胞体局在化、安定性に関する新規因子の探索と解析

疾患原因膜タンパク質の小胞体局在化機構はほとんど明らかとなっていなかったが、本研究によってRer1pというゴルジ体膜タンパク質が、ロドプシンなどのある種の疾患原因膜タンパク質の小胞体局在化に関与することを見出した。また、Rer1pのKOマウスの作製を行ったところ、Rer1が初期発生に必須であることが明らかとなった。



2020年の応用展開

本研究で対象としている異常膜タンパク質が小胞体に蓄積する疾患は稀少疾患ではあるが、非常に多くの例が存在する。その基本的メカニズムの解析と異常膜タンパク質の局在

性を変化させるリード化合物の同定により、様々な異常膜タンパク質小胞体局在化疾患を横断的に治療できる薬剤が開発される可能性がある。