

課題番号: **LS091**
助成額: 160 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

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

稲葉 謙次 東北大学多元物質科学研究所 教授
Kenji Inaba



専門分野
生化学
構造生物学

キーワード

タンパク質 / X線結晶解析 / プロテオミクス / タンパク質ネットワーク / レドックス / 細胞品質管理

WEB ページ

<http://www.tagen.tohoku.ac.jp/modules/laboratory/index.php?laboid=87>

研究背景

真核細胞ではEro1-PDIがジスルフィド結合形成のための主要経路と考えられていたが、近年これに関わる因子が哺乳動物細胞において相次いで見つかリ、当初考えられていたよりもはるかに複雑なジスルフィド結合形成・開裂ネットワークが張り巡らされているという新たな概念が生まれた。その構造と機能に関する研究が始まった。

研究目的

構造生化学的手法と細胞生物学的アプローチを融合することで、哺乳動物細胞のタンパク質品質管理に関わるジスルフィド結合形成・開裂ネットワークの生理的機能と分子機構を分子構造レベルで解明することを目指す。ここで得られた知見は種々の抗体・受容体・血液凝固因子・ホルモン等の生成機構の解明につながる。

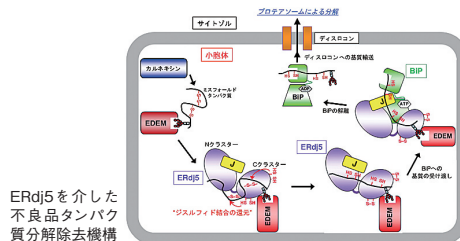
実績

代表論文: Molecular Cell 41 (4), 432-444, (2011)
受賞: 第8回学術振興会賞、日本学術振興会 (2012年1月)
新聞: 日本経済新聞朝刊「京都産業大学と九州大学、タンパク質不良品処理の仕組み解明」(2011年2月19日)
京都新聞朝刊「京都産業大学と九州大学、不良品タンパク質排除酵素の働き解明」(2011年2月19日)
産経新聞朝刊「京都産業大学と九州大学、不良品タンパク質解体 酵素の仕組み解明」(2011年2月24日)
特記事項: 上記の代表論文の成果が同雑誌の表紙を飾りました。

研究成果

不良タンパク質の分解除去に関わる酵素の構造と分子機構を解明

小胞体中に生じた不良タンパク質の誤ったジスルフィド結合を還元 (開裂) し、そのタンパク質の分解除去を促進する酵素 ERdj5 の高分解能構造を決定し、また構造情報に基づく細胞生化学実験からその分子機構の詳細を明らかにした。

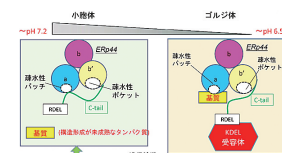


哺乳動物細胞の新たなジスルフィド結合形成ネットワークの構造と機能の解明

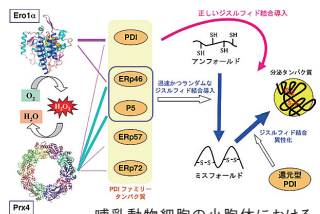
哺乳動物細胞の小胞体で新たに見つかった酸化酵素 Prx4 を起点としたジスルフィド結合形成経路の構造と機能を解明し、小胞体における効率的な分泌タンパク質産生のメカニズムの一端を解明した。

pH に依存した分泌タンパク質の成熟化監視機構の解明

小胞体ーゴルジ体間の pH 勾配に依存して立体構造形成が未成熟な分泌タンパク質を認識・結合し、タンパク質品質管理を行う因子 ERp44 の分子機構を構造生化学的手法により詳細に解明した。



ERp44 による分泌タンパク質の成熟化監視機構



哺乳動物細胞の小胞体におけるジスルフィド結合形成ネットワーク

2030 年の
応用展開

小胞体におけるタンパク質の品質管理異常は、神経変性疾患や糖尿病などにつながるということが知られている。ジスルフィド結合の形成は小胞体におけるタンパク質の立体構造形成

において重要であり、本細胞システムを網羅的かつ分子構造レベルで理解することは、これら疾病の成因解明および治療法開発につながる事が期待される。