

2021 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	板倉 英祐
研究機関名	千葉大学
所属部署名	大学院理学研究院
役職名	准教授
研究課題名	血中異常タンパク質分解系の普遍性確立と応用展開
研究実施期間	2021 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日

研究成果の概要

血液など体液に多くのタンパク質が存在するにも関わらず、細胞外のタンパク質品質管理機構について理解が進んでいない。細胞外プロテオスタシスの理解は、毒性を有する異常タンパク質蓄積を伴うアルツハイマー病など治療方法が乏しい多くの難治性疾患発症の原因解明と、その治療方法の開発への応用研究が期待できる。申請者は、細胞外シャペロン Clusterin が細胞外の変性タンパク質を認識して複合体を形成し、その複合体が細胞表面へパラン硫酸受容体を介して選択的に細胞内へエンドサイトーシスされて分解されることで細胞外変性タンパク質を除去する細胞外タンパク質分解経路を近年発見した。このタンパク質分解経路のメカニズム解明に取り組んだ。細胞外タンパク質分解経路を理解するためには、2 つにカテゴリーされる因子、1 : どのような細胞外基質が認識・分解されるのか？ 2 : どのような細胞外シャペロンが基質を認識するのか？を解くことが本質を解く鍵となる。

本年度は、基質の網羅的同定をさらに行った。熱変性感受性タンパク質をセファロースに共有結合させ、熱変性依存的に結合する因子を探索したところ、多くのタンパク質が同定できた。また shear stress によってタンパク質が変性することも発見し、今後さらに培養細胞を用いた分解経路についても調べていく。

次に、Clusterin 以外の細胞外シャペロンに着目し解析を進めた。その結果、新たに細胞外シャペロン AM も細胞外の変性タンパク質をリソソーム分解へ導く経路としてはたらくことを見出した。Clusterin との異なる基質選択性があることも合わせて判明し、細胞外プロテオスタシスのさらなる一旦を明らかとした。現在、基質、新規細胞外シャペロンからメカニズム解析をさらに進めている。