

2022 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	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	2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

研究成果の概要

ほ乳類の血液には高濃度のタンパク質が存在するにも関わらず、血液中（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分子機構解明と、その治療方法の開発への応用研究が期待できる。私は、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、細胞膜表面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す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。この細胞外タンパク質分解経路の基礎研究開拓に取り組んだ。細胞外タンパク質分解経路を理解するためには、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、細胞外シャペロン $\alpha 2M$ による細胞外異常タンパク質の分解機構の詳細を調べたところ、Clusterin と一部同じ基質を認識・分解へ導き、Clusterin よりも $\alpha 2M$ はより凝集性の高い変性タンパク質を標的基質としていることが明らかになった。この成果を Scientific reports 誌に発表した。

細胞外へ分泌される前に小胞体で凝集体形成する異常タンパク質の分解機構も調べた。その結果、小胞体内腔における異常タンパク質は、小胞体膜タンパク質 CCPG1 が直接認識し、小胞体オートファジー（ER-phagy）を介して分解されることがわかった。この発見は Molecular Biology of the Cell 誌に発表した。さらにオートファジーの阻害剤に関する理解も進展し、Autophagy Reports 誌に発表した。これらにより分泌タンパク質の品質管理経路の理解が広がった。