

2023 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	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

細胞外環境である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難治性疾患発症の分子機構解明と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。これをベースに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。

本年度は、血漿タンパク質群から疎水結合性のタンパク質を網羅的同定した新規細胞外シャペロン CRED1～5 の解析を進めた。CRED1 と CRED2 といくつかのタンパク質蓄積疾患に関連するタンパク質因子の存在下にて、培養細胞への取り込み分解活性の増加が見られた。さらにその細胞膜表面の認識には糖鎖が関与していることが示唆された。それぞれの細胞外シャペロンは一定の基質指向性をもち、異なる役割を備えている可能性がある。

次に、以前に細胞外シャペロンの受容体として同定した細胞膜タンパク質候補の解析を進めたところ、ある細胞膜タンパク質の過剰発現細胞は、細胞外シャペロン非依存的に細胞外タンパク質のエンドサイトーシスが大きく増加していることを見出した。興味深いことに、この増加は、非タンパク質性因子では認められず、タンパク質性因子のみを特異的かつ非選択的に認識していると考えられた。この経路は細胞外タンパク質を網羅的に分解するときに活性化する経路であることが示唆された。

今後これらの分子機構ならびに生理的役割を調べることで、より詳細な機能を明らかにしていく。