

異常タンパク質を分解して血液をきれいにする メカニズムを研究する



板倉 英祐 Itakura Eisuke

千葉大学大学院理学研究院生物学研究部門助教
専門分野：細胞生物学

2009年埼玉大学理工学研究科博士課程修了（井上金治研究室）、東京医科歯科大学大学院にて研究員として勤務（水島昇研究室）、2012年よりイギリスに留学しMRC Laboratory of Molecular Biologyにて研究員として勤務（Manu Hegde 研究室）、2015年より現千葉大学大学院にて助教としてタンパク質品質管理経路の研究に励む。

— どのような研究内容か？

生体を構成する物質は、最も多い水に次ぎ、タンパク質が体の約20%を占めることからわかるように、生体とはタンパク質でできており、タンパク質が正しく働くことが重要です。しかしタンパク質は体の中で重要なはたらきをする一方で、熱や酸化などのストレスに弱く、これらにさらされると変性して異常タンパク質と化します。機能できない異常タンパク質は言うなればゴミであり、蓄積すると神経疾患など様々な疾患の原因になります（図1）。それを防ぐために細胞内では、異常タンパク質を分解するためのタンパク質分解システムが重要な役割を担っています。しかしタンパク質とは、細胞内だけに存在するわけではありません。特に哺乳類では血液中に潤沢なタンパク質が循環しています。実際にアミロイドβというタンパク質が細胞外に蓄積するとアルツハイマー病の原因になるように、細胞外に異常タンパク質蓄積を

伴う疾患が多くあります。ところが、細胞外つまり血液中の異常タンパク質を除去するタンパク質分解システムは全く理解されていませんでした。

私は、血液中のタンパク質分解システムが知られていないことに興味と開拓心を抱き、その解明に取り組みました。細胞外シャペロンと呼ばれるClusterin（クラスタリン）タンパク質に着目し、蛍光タンパク質を駆使したClusterin取り込み分解アッセイ法を開発することが端緒となり、一連の発見に広がりました。血液中で異常タンパク質を分解してくれるタンパク質分解システムを発見したのです。血液中のClusterinタンパク質が異常タンパク質を見つけて結合すると、細胞内に取り込まれ、分解酵素を含むリソソームという細胞小器官に異常タンパク質を放り込むことで、細胞外異常タンパク質を選択的に分解するシステムが哺乳類に備わっていることを世界で初めて見出しました（図2）。すなわち、Clusterinタンパク質は血液中をパトロールし、異常タンパク質を捕まえ

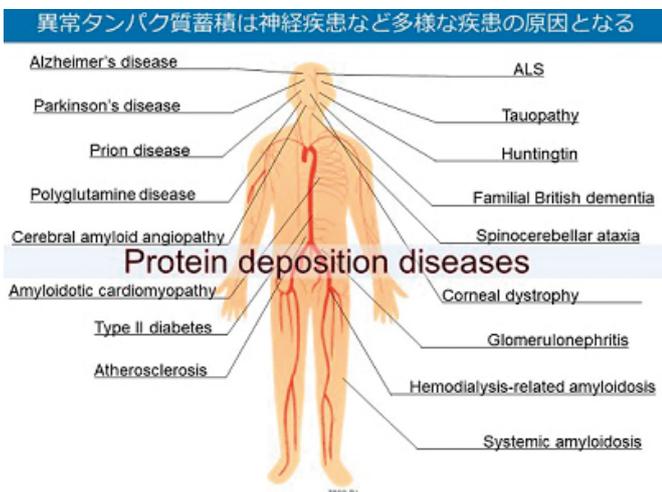


図1：様々な異常タンパク質蓄積を伴う疾患が存在する。このうち約半数は細胞外に異常タンパク質蓄積を伴う

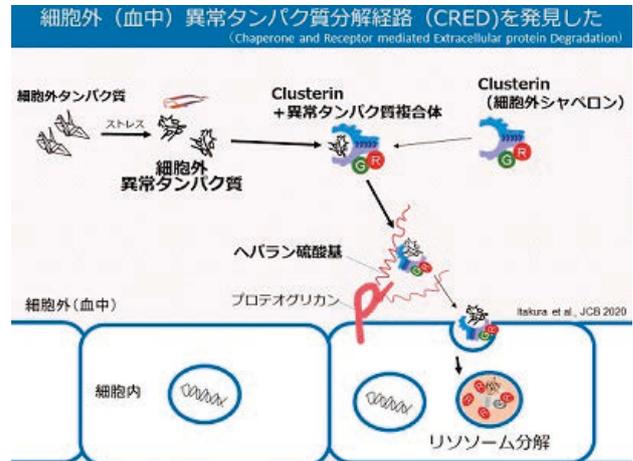


図2：血中の異常タンパク質は、細胞外シャペロン（Clusterin）と細胞表面受容体（ヘパラン硫酸）を介した選択的なエンドサイトーシスにより分解除去される。

て、細胞内へ取り込み分解させることで、血液の中をきれいに保っていると考えられます。

—— 何の役に立つ研究なのか？

Clusterinはアルツハイマー病の原因タンパク質アミロイドβにも結合して分解に関連することもわかっています。また他にも血液中に蓄積して病気の原因となる異常タンパク質がたくさんあります。Clusterinや、新しく同定した細胞外シャペロンの機能解析を通じて、病気の原因となる血液中の異常タンパク質を除去して疾患を治療する新しい方法の開発が期待されます。

—— 今後の計画は？

細胞外シャペロンはどうやって異常タンパク質を見つけることができるのか？ はたまたどのような異常タンパク質が分解されるべき標的なのか？ などなど、新しい発見から新しい疑問が付随的に生み出されました。これらの詳細な分子メカニズムを解き明かすことで、血液をきれいにする仕組みの分子メカニズムを理解し、基礎研究と応用研究の発展を目指しています。

—— 関連ウェブサイトへのリンク URL

研究室 Web site :

▶ <https://chibau-cellbiology.jimdofree.com/>

—— 成果を客観的に示す論文や新聞等での掲載の紹介

- Journal of Cell Biology (2020) 219 (3)
▶ <https://doi.org/10.1083/jcb.201911126>
- JCB プレスリリース : ▶ https://www.eurekalert.org/pub_releases/2020-02/rup-rdh021020.php
- 千葉大プレスリリース : ▶ http://www.chiba-u.ac.jp/others/topics/info/post_850.html

—— この研究の「強み」は？

私の研究から血液中に選択的タンパク質分解システムがあることが世界で初めて明らかになりました。発見者アドバンテージを活かして、血液の掃除システムを開拓しています。

—— 研究への意気込みは？

私が思う研究の醍醐味の一つは、だれも到達していないフロンティアを目指し、開拓することです。選択的タンパク質分解が織りなす血液の掃除システムは世界中でまだ私の研究室しか行っていない分野。フロンティア精神をワクワクさせてくれます。

—— 学生や若手研究者へのメッセージ

研究とは、答えが分かっていない問題にどっぷりと漬かり、実験から答えを創出して、新しい価値を世の中に提供するクリエイティブな活動です。世界で最もクリエイティブな仕事の一つである Scientist を皆さんも是非目指してみよう。