

**特定疾患『筋萎縮性側索硬化症 (ALS)』の原因解明へ！
～膜タンパク質の掃除システムを発見～**

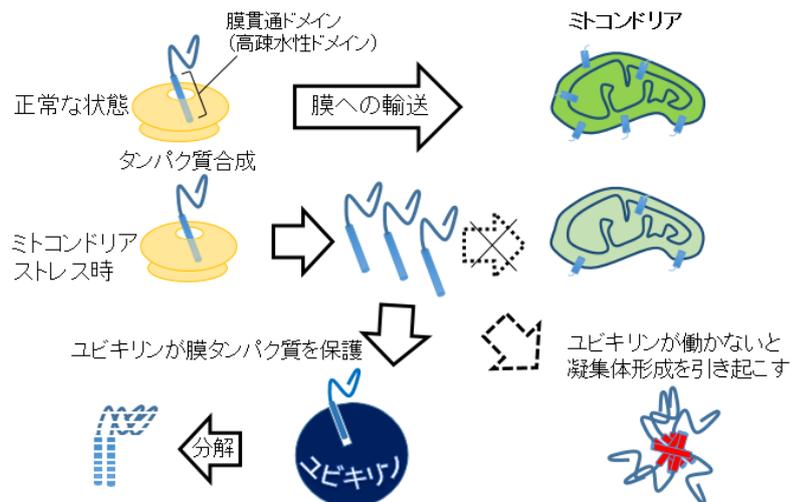
千葉大学大学院融合科学研究科の板倉英祐 助教、MRC laboratory of molecular biology のRamanujan Hegdeグループリーダーらの共同研究のグループは、細胞質の膜タンパク質によるタンパク質凝集体形成を防ぐ細胞内の新しい掃除システム（膜タンパク質品質管理経路）を発見しました。この掃除システムを欠損すると、凝集体形成をしやすくなることなどから、筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの神経疾患の原因解明に貢献する成果です。

■ 研究の背景

私たちはゲノムの中に約2万種類の遺伝子を持ち、それぞれの遺伝子がタンパク質として機能しています。2万種類のタンパク質のうち25%を占めているものが膜タンパク質と呼ばれるタンパク質です。高疎水性の領域（膜貫通ドメイン）をもつ膜タンパク質は、細胞質で合成された後、ミトコンドリアなどの膜へ輸送され働きます。しかし膜タンパク質の輸送に失敗すると、高疎水性の領域が簡単に不適切な相互作用を引き起こしてしまい、タンパク質凝集体を引き起こしてしまいます。しかし一方で神経疾患などに代表されるタンパク質凝集体を伴う疾患は、どのようにして凝集体形成を生じるのかよくわかっていません。その仕組みを理解することは、疾患の根本的な予防や治療に役立つものと期待されています。

■ 研究結果の内容

ミトコンドリアがストレスを受けると膜タンパク質の輸送がうまくいかなくなります。そこで輸送に失敗した膜タンパク質がどのような運命を辿るのか調べました。その結果、ミトコンドリアへ辿り着けなかった膜タンパク質はユビキリンと呼ばれるタンパク質と結合することで、保護されていることを発見しました。さらにユビキリンは結合している膜タンパク質を分解へ導く機能も担っていました。実際にユビキリンが働かなくなると、細胞内の膜タンパク質が凝集体を形成しやすくなりました。これらのことから、ユビキリンは細胞質の余分な膜タンパク質の掃除を行う新しいタイプのタンパク質品質管理システムとして働いていることが明らかとなりました。



ユビキリンによる膜タンパク質の掃除システム

■ 研究結果の意義

今回の結果からユビキリンの機能低下はタンパク質凝集体形成を引き起こすことが示唆されました。興味深いことにユビキリン遺伝子は筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子として報告されていることから、本研究結果はALSなどの神経疾患などの原因解明への貢献へとつながります。

<掲載論文と著者>

Ubiquilins chaperone and triage mitochondrial membrane proteins for degradation
(ユビキリンはミトコンドリア膜タンパク質を識別保護し、分解へ導く)
Molecular Cell, in press
Eisuke Itakura, Eszter Zavodszky, Sichen Shao, Matthew L. Wohlever,
Robert J. Keenan, and Ramanujan S. Hegde

本研究成果は、2016年6月23日国際科学誌「Molecular Cell」にオンラインで公開されます。

本件に関するお問い合わせ・取材のお申し込み

千葉大学大学院融合科学研究科 板倉英祐
電話: 043-290-2778 Eメール: eitakura@chiba-u.jp