



オートファジーが関与する 小胞体品質管理機構の解明

うしおだ りょう
潮田 亮

京都産業大学 総合生命科学部 分子細胞生物学 助教

Web page: <http://www.cc.kyoto-su.ac.jp/~nagata/index-j.html>

研究概要

小胞体におけるタンパク質品質管理にはミスフォールドタンパク質を速やかに小胞体からサイトゾルへ排除し、ユビキチンプロテアソーム系で分解する小胞体関連分解 (ERAD) という機構が存在する。タンパク質品質管理機構の破綻は神経変性疾患など多くの重篤な病気の原因となり得る。我々は、小胞体で初めて還元活性に特化した還元酵素 ERdj5 を同定した。ERdj5 はジスルフィド結合を介して形成される高分子量の分解基質を還元し、一本のポリペプチドにすることによって小胞体からサイトゾルへ逆行輸送させていることが分かった (R. Ushioda *et al.* *Science* 2008, R. Ushioda *et al.* *Mol. Biol. Cell.* 2013)。しかし、小胞体内腔で巨大な凝集体を形成するいくつかの基質は ERAD ではなく、オートファジー経路で分解されることが知られている。本研究では小胞体内腔のミスフォールドタンパク質の分解が ERAD とオートファジーをどのように使い分けるのか、その基質認識機構、また凝集体の蓄積が引き起こす小胞体膜を超えたオートファジーの活性化機構の解明を目的としている。また、最近、ERdj5 と同様に J ドメインとチオレドキシン様ドメインを有する新規タンパク質を同定し、このタンパク質がオートファジー活性制御に関与するという予備的なデータを得ている。我々は ERdj5 全長の結晶構造を解いており (M.Hagiwara *et al.* *Mol. Cell* 2011)、構造解析を基盤としたこのタンパク質のより詳細な分子メカニズムの解明も目指している。

代表論文

1. Ushioda R, Hoseki J, Araki K, Jansen G, Thomas DY, Nagata K ERdj5 is required as a disulfide reductase for degradation of misfolded proteins in the ER. *Science* 321: 569-572 (2008)
2. Hagiwara M, Maegawa K, Suzuki M, Ushioda R, Araki K, Matsumoto Y, Hoseki J, Nagata K, Inaba K Structural basis of an ERAD pathway mediated by the ER-resident protein disulfide reductase ERdj5. *Mol Cell* 41: 432-444 (2011)
3. Ushioda R, Hoseki J, Nagata K Glycosylation-independent ERAD pathway serves as a backup system under ER stress. *Mol Biol Cell* 24: 3155-3163 (2013)

キーワード

Protein quality control
Redox
ER associated degradation (ERAD)
Ubiquitin proteasome
ER-phagy

ERdj5
J protein
Thioredoxin super family