

タンパク質の品質管理機構

細胞内タンパク質生産工場の品質管理責任者の発見

細胞内の小胞体におけるタンパク質の品質管理機構の異常はさまざまな疾患と結びついており、その機構の解明は極めて重要である。われわれは細胞の生体防御などで重要な役割を果たしている GPI アンカー型タンパク質の品質管理機構の一部を解明した。この機構では、タンパク質を修飾する GPI 部分からのアシル基の除去が重要な役割を果たしている。

Cells possess several quality control mechanisms for a proper folding and function of protein. Malfunction of the mechanisms causes some protein folding diseases. Many proteins are modified with a glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor in the endoplasmic reticulum (ER), but the quality control mechanisms of GPI-anchored proteins are not clear, so far. We developed a model misfolded GPI-anchored protein (Gas1*p). Gas1*p can be modified with a GPI anchor in ER, however, the modified Gas1*p was excreted and degraded rapidly via a proteasome. We found that deacylation of GPI by an enzyme (Bst1p) plays important roles in the quality control of GPI-anchored proteins.

小胞体におけるタンパク質の品質管理機構

タンパク質が正しく折り畳まれた立体構造になることは、正しく機能するために極めて重要である。細胞内に存在する小胞体の中では、新しく合成されたタンパク質が正しい立体構造をとっているかどうかをチェックする「タンパク質の品質管理」が行われている。小胞体の中には分子シャペロンと呼ばれる分子が存在しており、タンパク質が正しく折り畳まれるのを助けて

いる。正しい立体構造をとれたタンパク質は次のステップへ進むことができるが、うまく折り畳まれなかったタンパク質は小胞体の外に排除されて、細胞内のプロテアソームと呼ばれるタンパク質分解工場で分解されてしまう(図1)。アルツハイマー病やハンチントン病などのいわゆるフォールディング(折り畳み)異常病は、この品質管理機構が正常に働かず立体構造の異常なタンパク質が蓄積することによって引き起こされる。さらに BSE で知られ

藤田 盛久 ふじた もりひさ
morihisa-fujita@aist.go.jp
糖鎖工学研究センター
糖鎖生成チーム
(つくばセンター)

2006年、筑波大学大学院生命環境科学研究科博士課程修了。この間、連携大学院制度により糖鎖工学研究センター・糖鎖生成チーム(地神芳文センター長・筑波大学教授)にて、GPIの生合成と機能の研究を行う。同年4月より日本学術振興会特別研究員。糖鎖修飾とその生理的役割を解明していきたい。

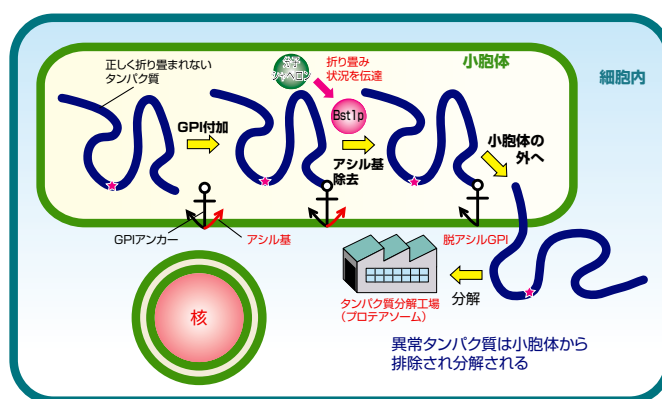
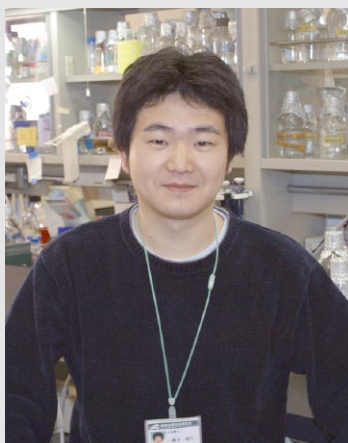


図1 小胞体におけるタンパク質の品質管理機構

細胞内で新たに合成された分泌タンパク質や膜タンパク質は小胞体の中で折り畳みが行われる。小胞体にはタンパク質の折り畳みをチェックする品質管理機構が存在し、正しい折り畳みができなかったタンパク質は小胞体から引き出されて、タンパク質分解工場(プロテアソーム)で分解される。

るプリオン病も、立体構造が異常なプリオンタンパク質によって引き起こされることがわかっている。

異常GPIアンカー型タンパク質の作製と解析

細胞表層に存在するタンパク質の中には、グリコシルフォスファチジルイノシトール(GPI)とよばれる糖脂質が錨(アンカー)となって細胞膜につなぎ止められているタンパク質(GPIアンカー型タンパク質)が数多く存在しており、生体防御や細胞内へのシグナル伝達において重要な役割を果たしている。GPI糖脂質のタンパク質への付加は小胞体内で行われているが、GPIアンカー型タンパク質にはどのような品質管理機構が働いているのか、今まで不明であった。

われわれは、遺伝学的解析が可能な出芽酵母を使って、GPIの生合成機構を解析してきた。今回、GPIアンカー型タンパク質の品質管理機構を解明するため、正しい立体構造がとれないモデルGPIアンカー型タンパク質(Gas1^p)を作製した。この異常タンパク質がどのような経路で品質管理を受け、分解されているかを解析した。その結果Gas1^pもGPIは付加されているが、細胞表層へは輸送されず、小胞体から排除され、プロテアソームで分解されることが分かった。

GPIアンカー型タンパク質の品質管理機構

それでは、どのようにして異常タンパク質は判別されてプロテアソームに移されるのであろうか？ GPIアンカー型タンパク質が小胞体から次のプロセスに進むためには、GPIアンカーの一部、図2では錨の赤い部分で示されたアシル基の除去が必要である。このアシル基はBst1pという酵素によって

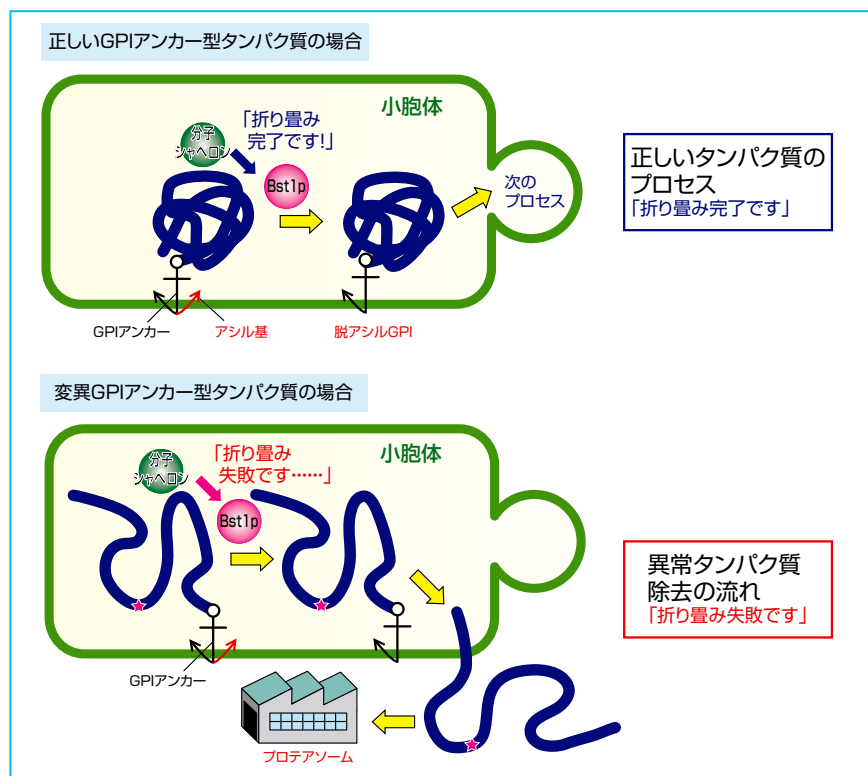


図2 GPIアンカー型タンパク質の品質管理責任者 Bst1p の役割
Bst1p はタンパク質の折り畳みの情報を受け取り、タンパク質の行き先を決める。

除去される。このとき、Bst1p がタンパク質の折り畳み状況の情報を受け取り、次のプロセスに進むか、それとも小胞体からプロテアソームに移されて分解除去されるかの鍵を握っている。いわば、Bst1p が小胞体における GPIアンカー型タンパク質の品質管理の最終責任者の役割を担っていることがわかった。GPIアンカー型タンパク質には今まで知られている糖タンパク質とは別の品質管理・分解機構があり、この機構には Bst1p による GPI 部分からのアシル基の除去が重要な役割を果たしていることが明らかになった。

今後の展開

今回開発した Gas1^p は、GPIアンカー型タンパク質の品質管理機構を解明する上で、有用なモデルである。今後は分子遺伝学的手法を駆使できる出芽酵母の利点を生かして、この品質管理機構に関わる遺伝子を網羅的に解析したい。さらに、低フォスファターゼ症や遺伝性のプリオン病の一部は GPIアンカー型タンパク質の立体構造の異常によって発症していることが明らかとなりつつあり、これら疾患の発症メカニズムの解明や治療法の確立につなげていきたい。

関連情報：

- 共同研究者：横尾岳彦、地神芳文（糖鎖工学研究センター）
- M. Fujita, T. Yoko-o, and Y. Jigami : Mol. Biol. Cell, Vol. 17, No.2, 834-850 (2006)
- http://www.aist.go.jp/aist_j/press_release/pr2005/pr20051130/pr20051130.html
- <http://unit.aist.go.jp/rcg/rcg-gb/bst1.html>