

ABC トランスポーターの小胞体関連分解を促進する TM デグロンの探索

代表研究者 鎌田 優香
関西学院大学 生命環境学部 生命医科学科 助教

共同研究者 沖米田 司
関西学院大学 生命環境学部 生命医科学科 教授

研究要旨

小胞体は膜タンパク質の主な合成の場であり、構造異常タンパク質や複合体未形成のみなしごタンパク質（orphan subunit）は小胞体品質管理機構（ERQC）によりユビキチン化を受け、小胞体関連分解（ERAD）される。異常膜タンパク質の ERAD に関わるユビキチン E3 リガーゼとして、RNF5, RNF185 等が同定されているが、これらの E3 リガーゼがどのような特徴（デグロン）を選択的に認識し ERAD へ導くのか、その詳細なメカニズムは不明である。

これまでに、E3 リガーゼ は難治性遺伝疾患である嚢胞性線維症の原因タンパク質 CFTR の膜貫通ドメインを認識し、ERAD を促進することを明らかにした。従って、CFTR 膜貫通ドメイン内には ERAD 促進シグナル（TM デグロン）が存在し、遺伝子変異等により誘発された構造変化に起因する TM デグロンの露出が E3 リガーゼを介して ERAD を促進するのではないかと考えた。しかしながら、TM デグロンの普遍的な特徴や配列情報はほとんど明らかにされておらず、ERAD 関連分子がどのようなデグロンを認識し、膜タンパク質の ERAD を促進するのか、その機構は不明である。そこで本研究では、単一遺伝病に関わる ABC トランスポーター（ABCB4, ABCB11 等）の ERAD を制御する TM デグロンを明らかにすることを目的とした。さらに、同定した TM デグロンの機能阻害により、病因関連変異により誘導された ABC トランスポーターの ERAD を阻害できるか否かを明らかにし、TM デグロンを標的とした新たな創薬戦略を提起することを最終目標とした。

本研究により、肝内胆汁鬱滞症の原因タンパク質である ABCB4, ABCB11 において、ERAD を促進する TM デグロンを複数同定した。しかしながら、これまでに明らかにしている TM デグロンとの共通項を評価するにあたり、TM デグロン配列の配列多様性から、現在のところ ERAD を促進する TM デグロンの最小領域を同定するには至っていない。