

タンパク質の働きを “マネジメント”する 『AAAファミリータンパク質』 その多様な機能を 解き明かす



Simple is best!
Seeing is believing!!

教授
小椋 光 おぐら てる
ogura@gpo.kumamoto-u.ac.jp

Profile
広島大学理学部生物学卒業。京都大学大学院理学研究科博士課程修了。理学博士。国立予防衛生研究所研究員を経て、1985年に熊本大学医学部附属遺伝医学研究施設助手、1987年同講師、1990年同助教授。1990年英国工ディンバラ大学研究員。2000年より熊本大学発生医学研究センター助教授、2002年同センター教授、2008年同センター長併任。2009年より熊本大学発生医学研究所教授、2009年同所長併任。2014年からリーディング大学院「グローバルな健康生命科学バイオニア養成プログラムHIGO」コーディネーター。

References
●Tsuda, Y., Yamanaka, K., Toyoshima, R., Ueda, M., Masuda, T., Misumi, Y., Ogura, T., and Ando Y. Development of transgenic *Caenorhabditis elegans* expressing human transthyretin as a model for drug screening. *Scientific Reports* 8, 17884, 2018.
●Esaki, M., Islam, Md. T., Tani, N., and Ogura, T. Deviation of the typical AAA substrate-threading pore prevents fatal protein degradation in yeast Cdc48. *Scientific Reports*, 7, 5475, 2017.
●Sugimoto, S., Arita-Morioka, K., Mizunoe, Y., Yamanaka, K., and Ogura, T. Thioflavin T as a fluorescence probe for monitoring RNA metabolism at molecular and cellular levels. *Nucl. Acids Res.*, 14, e92, 2015.
●Noi, K., Yamamoto, D., Nishikori, S., Arita-Morioka, K., Kato, T., Ando, T., and Ogura, T. High-speed atomic force microscopic observation of ATP-dependent rotation of the AAA+ chaperone p97. *Structure* 21, 1992-2002, 2013.

タンパク質の世話人 分子シャペロン

細胞内にあるタンパク質は遺伝情報に従ってアミノ酸がつながったもので、伸ばすとヒモ状になりますが、伸びた状態では機能を果たせません。タンパク質が機能を果たすために大切なのは形。アミノ酸の並び方が決まれば、タンパク質の形は、ある法則に従ってつくられます。

ところがタンパク質は繊細で、熱などのストレスがかかると簡単に構造が壊れ、ほかのタンパク質とくっついて凝集体をつくってしまいます。その時、重要な役割を果たすのが、小椋光教授が研究テーマとする分子シャペロンです。「分子シャペロン自体もタンパク質の一種で、異常なタンパク質が生まれないか監視したり、変性したタンパク質をもとに戻す役割を持っています」。細胞の機能という「ドラマ」を演じる役者が、きちんと演技ができるようにマネジメントしているような存在が分子シャペロンだと小椋教授は言います。

分子シャペロンの中でも、小椋教授が研究対象としているのが、『AAAファミリータンパク質』。ほかのシャペロンとは違う多様な役割を持ち、最大の特徴は、変性し固まってしまったタンパク質を解きほぐすことができること。「そして、不要になったタンパク質を壊し、アミノ酸に戻す機能を持つものもあります。そのアミノ酸は新しいタンパク質をつくる材料として使われます」。AAAファミリータンパク質は、いわば、細胞内のリサイクルというエコシス

テムも担っているのです。

疾患予防や治療への道も まずは基礎研究から

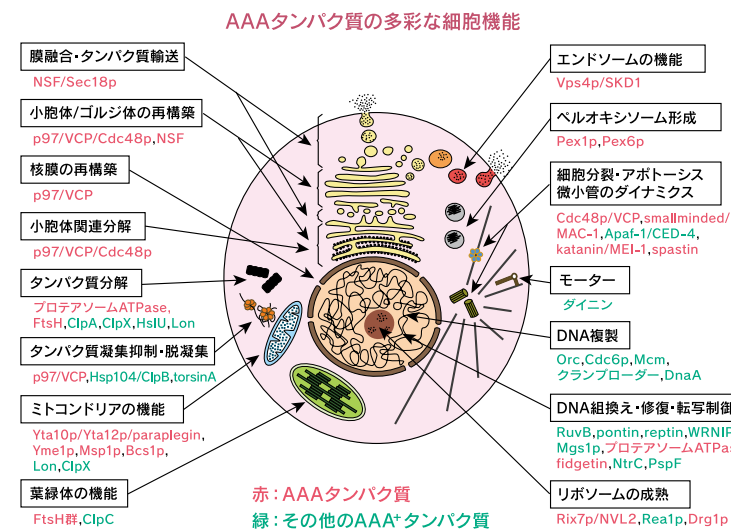
分子シャペロンの機能解析は、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患ともかかわります。「疾患の原因が、タンパク質が線維状になったアミロイド線維という構造体であると考えられており、分子シャペロンには、このアミロイド線維を解消する働きがあるためです」と小椋教授。原因タンパク質がアミロイド線維をつくりやすい性質を持つことと、分子シャペロンの活性が変化することが神経変性疾患ともかかわっていますが、詳しい仕組みはまだわかっておらず、「タンパク質の線維状という異常な状態も、疾患によって種類が違うため、さまざまな面からの研究が必要です」。また、ALS(筋萎縮性側索硬化症)に関係しているAAAタンパク質があり、研究が進められています。

疾患の機構解明も大切ですが、やはり、分子シャペロンのメカニズムをきちんと理解することは不可欠だと小椋教授。「基礎研究は、「いっとう役に立つかはさておき」という部分があります。でも、今まで誰も知らないことを誰もやらなかった方法で明らかにする。そうすれば、必ず何らかの形で役に立つものだと思います。役に立つということを前提にすると、研究が変質してしまうこともあるのではないのでしょうか。やはり研究は、興味に従ってやるべきもの。「評価されるから、はやりだから。そんな理由で、自分の興味からか

い離してしまっは、新しいことを見つけることはできません。興味に沿って目的がはっきりしていることが大事です」と小椋教授は語ります。

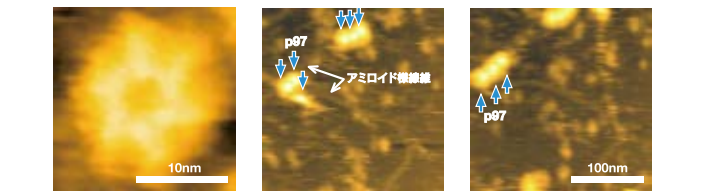
解析を促進する 高速原子間力顕微鏡

小椋研究室には近年、高速原子間力顕微鏡という特殊な顕微鏡が導入されました。「細胞の中で動くタンパク質の形と動きを同時に見ることは簡単ではありません。目的のタンパク質を蛍光標識したりすることで動いていることは見えますが、それは、動いている車のライトを見ているようなもの。車そのものの形はわかりません」。タンパク質の研究には結晶構造解析という、結晶をつくって原子レベルで構造を見る方法もありますが、この場合には静止画像です。静止画像をつないで形の変化を推測することはできませんが、あくまで想像。「実際に機能しているものの形の変化を時間の進行とともに見るには、高速原子間力顕微鏡は有効な手段です」。従来の手法では得ることができなかったデータが得られるようになり、AAAファミリータンパク質の解析も進展しています。「高速原子間力顕微鏡のように、直接見ること。百聞は一見にしかずで、理屈抜きでシンプルに見ることで初めてわかることもたくさんあります」と小椋教授。見えないものができる限りのデータから推測し、できる限りの技術で検証することに加えて、実物とその動きを自分の目で確かめられるなら、研究も加速します。



AAA/AAA+タンパク質に起因するヒト疾患	
AAAタンパク質 p97/VCP	骨パジェット病と前頭頭葉型認知症を伴う家族性封入体筋炎(BMPPFD)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、遺伝性性対麻痺、肩甲肘骨型筋ジストロフィー、首下がり症候群、シャルコー-マリー-トゥース病2型
Spastin Paraplegin AFG3L2 BCS1L Pex1p, Pex6p	遺伝性性対麻痺(AD-HSP)、筋萎縮性側索硬化症(ALS) 遺伝性性対麻痺(AR-HSP) 脊髄小脳失調症28型(SCA28)、産性失調ニューロパチー症候群 ミトコンドリア複合体III欠損症、GRACILE症候群、Bjornstad症候群、網尿管症、ベルオキシソーム病(Zellweger症候群、新生児型副腎白質ジストロフィー、乳児型Refsum病)
AAA+タンパク質 CLPXP LONP1 CLPB TorsinA Axonemal dynein Cytoplasmic dynein	ペロー症候群 大脳眼歯耳骨格(CODAS)症候群 白内障・神経障害・好中球減少を伴う3-メルグルタン酸尿症 ジストニア 原発性線ジスキネジア(PCD)、カルタゲナー症候群 シャルコー-マリー-トゥース病、有髄性筋萎縮、重度知的障害、室息性胸郭ジストロフィー、短指骨多指症候群タイプIII、大脳皮質発生異常、滑脳症(ミラー-ディッカー症候群) もやもや病 マイヤー-ゴリン症候群
Mysterin/RNF213 ORC1, ORC4, CDC6 SPATA5	マイヤー-ゴリン症候群 小頭症、知的障害

AAAタンパク質p97の構造とp97のアミロイド様線維への結合の高速原子間力顕微鏡観察



Teaching Staff

准教授
山中 邦俊 やまなか くにとし
線虫を用いて、AAAシャペロンの機能解析およびその破綻により引き起こされる疾患の発症機序の解明を研究テーマとしています。新しい「何か」を見つけるためには、アイデアを捻り出し、目標に向かって粘り強く努力し続けることが大事だと思っています。

助教
江崎 雅俊 えさき まさとし
生体の基本単位である細胞の中の秩序を守るしくみに興味があり、細胞生物学・生化学などの手法を使って研究しています。発生研の様々な研究サポート体制のおかげもあり、化学科卒の私でもいろいろな手法を行うことができています。