

タンパク質の「世話」をする 分子シャペロンのメカニズムを知る その出口には、医療への貢献も

機能するために、多様な「構造」となる細胞内のタンパク質は、
様々なストレスでその形が変性したり壊れたりします。
そんなタンパク質の「監視役」が分子シャペロン。
山中邦俊准教授は、その機能の原理を明らかにし、かつ
疾患の解明と予防・治療法にもつなげる研究を続けています。

タンパク質を監視し世話をする 分子シャペロン

私たちの細胞内にあるタンパク質は、遺伝情報に従いアミノ酸がつながって構造を形作ります。しかし、多くの物質が密集する細胞内での構造形成は簡単ではなく、かつ、細胞が熱などのストレスにさらされると、細胞内のタンパク質はその形を簡単に壊してしまいます。そんなタンパク質の変性を監視し、異常な形となったものを修復したり細胞の外に出す役割を担っているタンパク質の一つが、分子シャペロンです。「シャペロン」とはもともとフランス語で、社交界に出る若い女性を世話する「付添人」を意味する言葉です。

分子シャペロンの中で、山中邦俊准教授が解析しているのが、AAAファミリータンパク質と呼ばれるものです。「AAAファミリータンパク質は20数種類あって、基本的には共通の原理を持っています。機能するためにある構造となったタンパク質を少しほどいて別の場所に持っていか、役割が終了したものを一旦壊してヒモ状にして、それをもう一度元に戻す、または分解するなどの機能です」と山中准教授。いわば、細胞内のエコシステムを担っているのがAAAファミリータンパク質です。

医療への貢献にもつなげる AAAタンパク質の解析

同じ「タンパク質」ながら、ほかのタンパク質とは違う機能を持つAAAファミリータンパク質。その基

本的な機能解析と共に山中准教授が進めているのが、疾患につながるAAAファミリータンパク質の機能異常の解明です。「20数種類あるAAAファミリータンパク質は、基本的には同じ機能を持ち、かつ、例えば細胞の核内やミトコンドリア内、ペロオキシソーム内などという、それぞれが存在する場所によって違う反応をします。そして、ミトコンドリア内でうまく機能しなければミトコンドリアがだめになって引き起こされる病気になるし、ペロオキシソーム内でだめになればそれが原因の疾患を引き起こします」

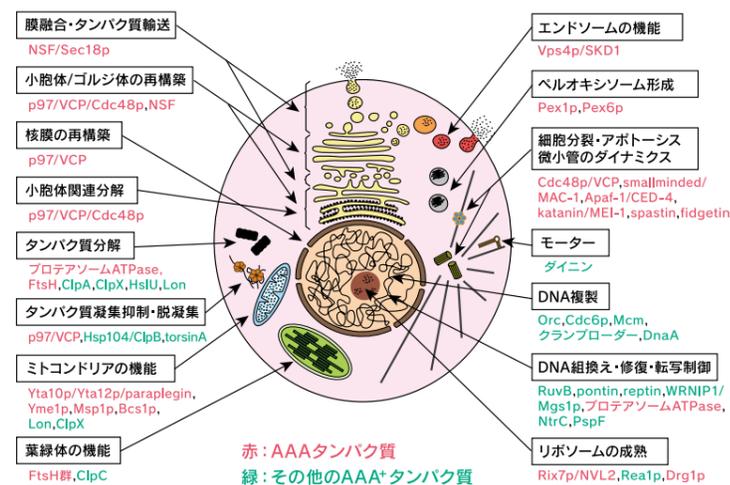
山中准教授が見ているのが、p97やCdc48、そしてヒトの疾患にかかわるVCPと呼ばれるAAAファミリータンパク質です。「これらが機能しなくなると、本来分解されるべきものが細胞内に残ってゴミがたまり、細胞が耐えられなくなり病気になります。そのほかに、タンパク質の形が崩れている(変性)ことも問題。折りたたまれて中に入っている時は疎水結合で形を維持していますが、形が崩れて外に出てしまうと、その疎水性部分が集まってしまい、塊となって凝集体を作ってしまうんです。その凝集体が主に原因となるのが、アルツハイマーを含む、様々な神経変性疾患です。「p97などの機能がうまくいっている、あるいは機能が上がれば凝集体を処理できるのか、さらに、別な方法でそういう凝集体を処理できないか。AAAファミリータンパク質のメカニズム解析を通して、疾患の解明と予防や治療法の確立に貢献できれば、と考えています」

すぐれたモデル動物・線虫。 基本原理はヒトと同じ

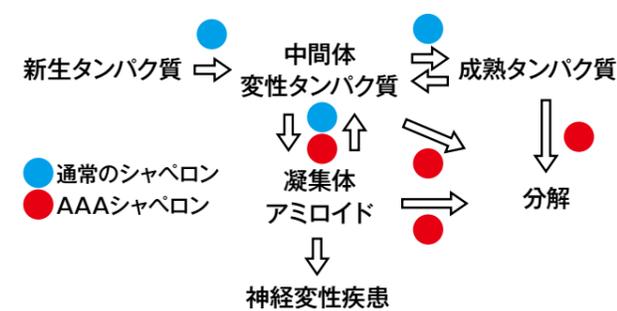
山中准教授が研究のモデル動物として活用しているのが、線虫です。研究を始めた頃は大腸菌を扱っていましたが、分子シャペロンを研究するアメリカの教授の元で研究を行い帰国。「大腸菌にはAAAタンパク質は1つしかないの、ちょうどいいタイミングでもある研究対象を真核生物に広げよう。そこで線虫に着目しました」と山中准教授。小さな生物ですが、線虫とヒトはほぼ同じ、20数個のAAAタンパク質を持っています。「基本的な生命原理は同じですから、何が悪さをしてどんな病気になるか、ヒトの病気のモデルとしても使え、予防、薬や治療法を探ることもできるだろうと考えました」。さらに線虫は、寿命が1カ月。細胞だけを見て研究するのではなく、AAAファミリータンパク質を、生物としての表現型で見ることが可能。「一個体の一生を見ることが比較的容易であり、そういう点でも研究モデルとして優れているのが線虫です」

「研究は、とにかくやってみる、という気持ちが大事」だと山中准教授。「どんなおもしろいことが出てくるかは、やってみないと分かりません。予想通りでは、つまらない。何それ!という想定外こそが面白いので、とにかく挑戦してみることを大事にしてほしいと思います」。出身は薬学であり、「メカニズムの解明の先の出口を意識した研究を続けたい。最終的には、医療に貢献することが目標です」と話してくれました。

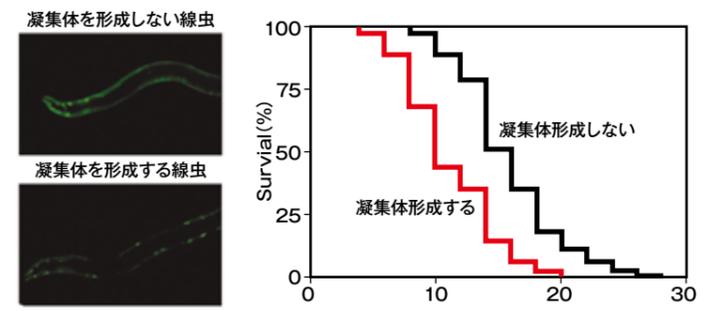
AAAタンパク質の多彩な細胞機能



タンパク質動態と分子シャペロン



凝集体を形成する線虫は寿命が短い



自らのアイデアを大切に
まずは やってみよう!

准教授
山中邦俊 やまなか くにとし
yamanaka@gpo.kumamoto-u.ac.jp

Profile
京都薬科大学卒業、同大学大学院修士課程修了
大阪大学大学院医学研究科博士課程修了、医学博士
1990年熊本大学医学部附属遺伝医学研究施設助手
1995年米国Robert Wood Johnson Medical School
博士研究員
2000年熊本大学発生医学研究センター助手、
2002年同センター助教授
2009年より熊本大学発生医学研究所准教授

References

- Sugimoto S., Yamanaka K., Niwa T., Terasawa Y., Kinjo Y., Mizunoe Y. and Ogura T. Hierarchical model for the role of J-domain proteins in distinct cellular functions. *J. Mol. Biol.* 433: 1667-50, 2021.
- 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. *Sci. Rep.* 8: 17884, 2018.
- Sugimoto S., Arita-Morioka K., Terao A., Yamanaka K., Ogura T. and Mizunoe Y. Multitasking of Hsp70 chaperone in the biogenesis of bacterial functional amyloids. *Commun. Biol.* 1: 52, 2018.
- Murayama Y., Ogura T., and Yamanaka K. Characterization of C-terminal adaptors, UFD-2 and UFD-3, of CDC-48 on the polyglutamine aggregation in *C. elegans*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 459: 154-160, 2015.
- Yamanaka K., Sasagawa Y., and Ogura T. Recent advances in p97/VCP/Cdc48 cellular function. *Biochim. Biophys. Acta* 1823: 130-137, 2012. (Review)