

第 1 回細胞生物学セミナー

日時：平成 22 年 12 月 13 日（月） 10：30～11：30

場所：ベンチャー・ビジネス・ラボラトリー棟 2 階 大セミナー室

ジスルフィド還元酵素 ERdj5 による小胞体関連分解促進の分子メカニズム

ほうせき じゅん

寶関 淳（京都産業大学・総合生命科学部 助教）

小胞体は真核細胞で合成されるタンパク質の約 30% を占める分泌タンパク質や膜タンパク質の高次構造形成を行うオルガネラである。小胞体は優れた品質管理機構を有しており、正しくフォールドしたもののみを分泌し、ミスフォールドしたものを小胞体内腔に留める。最終的にミスフォールドしたと見なされたものは小胞体からサイトゾルへ逆行輸送され、ユビキチン-プロテアソーム経路で分解される。この一連の過程は小胞体関連分解(ER-associated degradation, ERAD)と呼ばれる。小胞体はタンパク質のジスルフィド結合形成に適した酸化的環境にあるが、ERAD においては、逆行輸送に先立ってミスフォールドタンパク質のジスルフィド結合が還元される必要がある。しかしながら、ミスフォールドタンパク質におけるジスルフィド結合還元の機序は全く不明であった。

我々は、小胞体においてジスルフィド還元酵素 ERdj5 がミスフォールドタンパク質のジスルフィド結合を開裂することで ERAD を促進していることを明らかにした [1]。さらに、ERdj5 全長の結晶構造を明らかにし、C 末の 2 つの Trx 様ドメインが主にミスフォールドタンパク質のジスルフィド結合開裂を担うことがわかった。また、ミスフォールドタンパク質の糖鎖構造を認識するレクチン様分子である EDEM と小胞体内腔の分子シャペロンである BiP が、それぞれ糖タンパク質と非糖タンパク質の ERAD において、ERdj5 ヘミスフォールドタンパク質をリクルートし、ERdj5 がこれらのジスルフィド結合を開裂した後に、BiP を介して小胞体膜上に形成される ERAD 複合体に受け渡すことで、ERAD を促進するという ERdj5 を中心とした ERAD 促進機構が明らかとなった。

[1] “ERdj5 is required as a disulfide reductase for degradation of misfolded proteins in the ER.”

Ushioda, R., Hoseki, J., Araki, K., Jansen, G., Thomas, D.Y., and Nagata, K.

Science **321**, 569–572 (2008).

世話人：生命化学科 細胞生物学研究室 久保田広志 Tel. 018-889-3053