

第9回細胞生物学セミナー

タイトル：タンパク質分解とアグリソーム

演者：松本 弦 博士（理化学研究所・脳科学総合研究センター／順天堂大学
大学院 神経変性疾患病態治療探索講座）

日時：7月3日（水）16:30～（1時間程度）

場所：手形キャンパス 総合研究棟2F 講義室

要旨：細胞内環境において、タンパク質は正しい構造に折り畳まれることで機能を発揮し、秩序を保ちながら働くことで細胞の生命を維持している。老化や外因性ストレスなどは、細胞の恒常性を一時的に破壊し、大量の変性タンパク質の細胞内蓄積を引き起こす。構造の壊れた変性タンパク質は潜在的な細胞毒性を持つため、その蓄積は細胞の生命維持に支障をきたす可能性を含む。そのため、変性タンパク質にはポリユビキチン鎖による分解のためのタグがつけられ、タンパク質分解システムにより分解処理される。細胞には、主としてユビキチン・プロテアソームシステムとオートファジー・リソソームシステムの2つの異なるタンパク質分解システムが存在し、相互に補完しあっていると考えられている。もし、その両方のタンパク質分解システムの処理能力を超える量の、変性タンパク質が細胞内にできてしまったら細胞はどうするのか？そのような条件下でも、細胞には変性タンパク質の細胞毒性に対する最終防御システムとでもいえるべき機構が存在する。アグリソームは、そのような細胞の最終防御システムの一つであると考えられ、ユビキチン化された変性タンパク質を隔離することで、細胞質にある正常タンパク質を変性タンパク質から保護していると考えられる。アグリソームの構成因子の一つである p62/SQSTM1 は、多機能タンパク質であることが知られているが、ユビキチン化タンパク質をオートファジー・リソソームシステムで分解する選択的オートファジー機構の中心タンパク質でもある。では、p62 タンパク質が選択的オートファジーによる分解とアグリソーム形成をどのように区別し、分解と隔離を制御するのか？々の研究結果をもとに、p62 の時空間的解析により見えてきた変性タンパク質がもつ細胞毒性に対する細胞の防御機構に関する知見を、選択的オートファジーの制御機構とアグリソーム形成機構という側面から考察したい。

参考文献：Matsumoto G, Wada K, Okuno M, Kurosawa M, and Nukina N. Serine 403 phosphorylation of p62/SQSTM1 regulates selective autophagic clearance of ubiquitinated proteins. *Mol. Cell* (2011) 44: 279-289.

世話人：生命科学専攻 久保田広志 Tel. 018-889-3053, E-mail hkubota@ipc.akita-u.ac.jp