

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 小胞体恒常性維持機構:Redox, Ca^{2+} , タンパク質品質管理のクロストーク

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究代表者

永田 和宏（京都産業大学総合生命科学部 教授／タンパク質動態研究所 所長）

主たる共同研究者

稲葉 謙次（東北大学多元物質科学研究所 教授）

3. 事後評価結果

○評点：

A+ 非常に優れている

○総合評価コメント：

本研究チームは、分子生物学・構造生物学的手法を用いて、小胞体（ER）におけるタンパク質品質管理に関わる3つの恒常性維持機構、即ち（1）小胞体関連分解（ERAD）を中心としたタンパク質恒常性維持機構、（2）ERdj5/SERCA2b/IP3R系を中心としたカルシウム恒常性維持機構、および（3）小胞体膜を介したタンパク質恒常性とレドックス恒常性のクロストークの分子機構を解明することを目的として研究が進められた。

とくに新規レドックス因子ERdj5によるカルシウムポンプSERCA2bとカルシウムチャネルIP3レセプターの合理的な制御機構の解明は、秀逸であった。還元酵素であるERdj5は、小胞体内カルシウム濃度が低い時にはSERCA2bを還元してポンプを開放、カルシウムの小胞体への流入を促進し、逆にIP3Rを還元してチャネル活性を閉鎖、カルシウムの流出を抑制するというレシプロカルな制御機構を明らかにした。また、小胞体内カルシウム濃度が高くなると、SERCA2bとIP3Rが酸化され、カルシウムの小胞体内への流入の阻止と放出の促進が駆動されるという機構の存在を明らかにした。このように同じERdj5が、ポンプとチャネルを相反的に制御するというメカニズムの解明は、非常に興味深い現象である。さらに、特筆すべき成果は、当初困難が予想されていたSERCA2bに関して、酸化と還元状態における立体構造の解析を成功させ、その作動機構を明らかにしたことである。また、酸化的環境にあるERで還元酵素ERdj5が機能するためには還元力は何らかの機構で導入されなければならないが、これが新生鎖のシステイン残基に由来する電子によるという、従来の概念を一変させる非常に新しいメカニズムを提案している。

加えて、ERdj5ファミリータンパク質であるERdj8がオートファジーを負に制御するとともに、オートファゴソームのサイズ調節を行っているという驚くべき発見もあり、これは予期せぬ研究の発展であった。この非常にインパクトのある成果の早急な論文化を進めるとともに、そのメカニズムの解明を進めて欲しい。

研究成果は全て目標を超えて達成させる一方、新たな方向への展開も見せており、優れた研究であったと高く評価する。SERCA2bやIP3レセプターの研究成果は、今後の更なる発展の可能性を提示すると思われる。また、小胞体が還元反応の場であるという新たな概念を提唱し、小胞体への還元力の導入機構に関して大胆且つ画期的な知見を得ており、今後の展開が期待される。

以上