2024 年度

創発的研究支援事業　年次報告書【公開版】

研究担当者	板倉英祐
研究機関名	千葉大学
所属部署名	大学院理学研究院
役職名	教授
研究課題名	血中異常タンパク質分解系の普遍性確立と応用展開
研究実施期間	2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

研究成果の概要

細胞外環境である血液中には高濃度のタンパク質が存在するにも関わらず、血液中のタンパク質品質管理機構について理解が進んでいない。細胞外プロテオスタシスの理解は、毒性を有する異常タンパク質蓄積を伴うアルツハイマー病など治療方法が乏しい難治性疾患発症の分子機構解明と応用研究が期待できる。私は、細胞外シャペロン Clusterin が細胞外の変性タンパク質を認識して複合体を形成し、細胞膜表面受容体を介して選択的に細胞内へエンドサイトーシスされて分解することで細胞外変性タンパク質を除去する細胞外タンパク質分解経路を近年発見した。これを土台に細胞外タンパク質分解経路の基礎研究開拓に取り組んだ。

前年度から進めていた細胞外異常タンパク質を分解する新規因子ＣＲＥＤ１とＣＲＥＤ２の解析が進展した。特に CRED1 はアミロイドーシス原因タンパク質の分解や、既知細胞外シャペロン Clusterin と異なる基質特異性が判明し、新しい細胞外スカベンジャーシャペロンであることがわかった。

次に、細胞外の不要タンパク質に着目した研究を進めたところ、細胞質漏洩タンパク質を分解する細胞表面受容体の同定に成功した。細胞質タンパク質が細胞外領域にて、この受容体と結合すると、リソソーム分解によって除去されることがわかった。これら成果を原著論文としてまとめつつ、CRED2 による細胞外異常タンパク質の分子機構とマウスを用いた生理機能解析を進め、より詳細な機能を明らかにすることで、細胞外プロテオスタシスの包括的な理解を進める。