

中心体タンパク質が関わるプロテオスタシスの分子基盤の解明



【中野キャンパス】薬学部 薬学科 講師

金 憲誠 Kim Hon-Song

URL : [帝京平成大学 教員業績紹介ページ](#)

キーワード : 神経変性疾患・中心体・PCNT

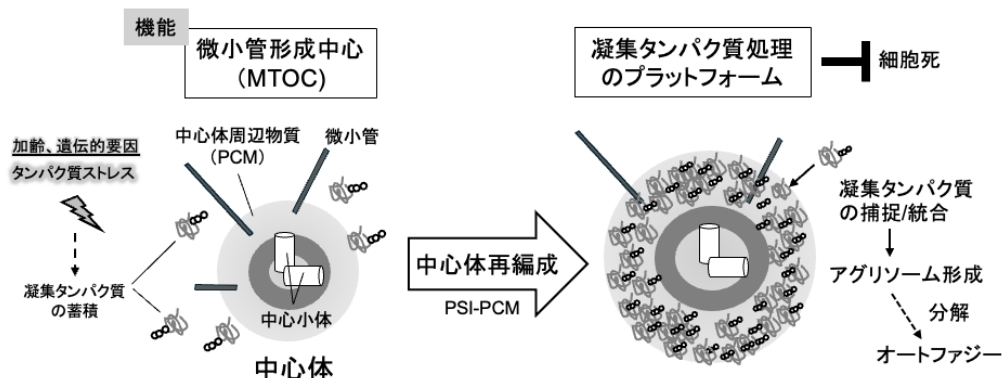


研究の概要

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

アルツハイマー病やパーキンソン病をはじめとする神経変性疾患は、神経細胞の不可逆な変性・脱落を特徴とし、共通の病理としてユビキチン化異常タンパク質の蓄積と神経細胞死を伴う。通常、細胞内で生じた異常タンパク質はユビキチン・プロテアソーム系やオートファジーにより分解されるが、加齢や遺伝的要因等によりこれらの分解系活性が低下すると、凝集タンパク質の毒性が顕在化し細胞死に至る。したがって、凝集タンパク質を隔離し、効率的に分解・除去する仕組みの解明は極めて重要である。

細胞は異常タンパク質の氾濫・拡散を防ぐため、微小管依存的輸送によりそれらを中心体周辺物質（PCM）上に集積させ、アグリソームと呼ばれる大きな凝集体として隔離する。これまで PCM は単なる輸送の終着点と考えられ、この過程での役割はほとんど注目されてこなかった。本研究ではタンパク質ストレス下で PCM が分裂期中心体とは異なる構造拡大を示す現象を見出し、「**プロテオトキシックストレス依存的 PCM 再編成 (PSI-PCM)**」と命名した。PSI-PCM は p38MAPK 経路を介して誘導され、アグリソーム形成と細胞生存に寄与することを示唆する結果が得られた。本研究では、PSI-PCM の分子機構と生理的意義を明らかにし、PCM をプロテオスタシスの基盤として再定義することで、神経変性疾患の病態理解と創薬基盤の拡張へつなげる。



【作業仮説】

加齢などのタンパク質ストレスを受けた細胞では、細胞質中にユビキチン化された凝集タンパク質が蓄積する。凝集タンパク質は微小管依存的に中心体周辺物質（PCM）上へ輸送され、捕捉、結合しアグリソームを形成する。アグリソームはオートファジーにより分解されることで細胞は細胞死を回避する。このとき、中心体は PCM 構造が再編成され、凝集タンパク質を効率的に捕捉し、隔離や分解へと連結できる構造へと変換される。このように、タンパク質ストレス下で PCM は MTOC から「凝集タンパク質処理のプラットフォーム」へと機能変換を遂げる。

実学へのつながり・産業界や自治体へのアピールポイント・協力可能事項・協力希望事項

超高齢化社会における平均寿命の上昇に伴い、アルツハイマー病やハンチントン病などの神経変性疾患の患者数は増加の一途を辿っている。この疾患の発症に関わる分子、遺伝子、細胞の共通性を見出すことこそが、この難治性の神経変性疾患や老化現象の解明と根本的治療法への開発に繋がる糸口になると言える。本研究は神経変性疾患の有効な治療法開発への模索に繋げる成果の創出を目指す。

知的財産・論文・学術発表など（詳細は右上 QR コードの教員紹介からご確認ください）

【学会発表】

「タンパク質ストレスに応答する中心体周辺物質（PCM）の構造変化とそのプロテオスタシス制御における役割について (Proteotoxic stress-induced remodeling of the pericentriolar material and its contribution to proteostasis.)」