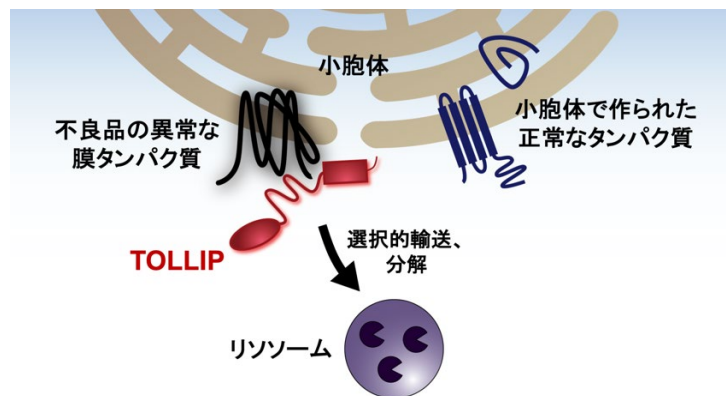


異常な膜タンパク質の新たな分解制御因子を発見 ——異常な膜タンパク質の蓄積を原因とする様々な疾患の治療戦略を提唱——

発表のポイント

- ◆小胞体に蓄積した異常な膜タンパク質を選択的に認識し、リソソーム分解に導く因子 TOLLIP を発見しました。
- ◆これまで小胞体の一部分を丸ごとリソソーム分解に導くアダプター分子は多数知られていましたが、TOLLIP は小胞体の成分のうち異常な膜タンパク質を選択的にリソソーム分解に導く新たなタイプのアダプター分子であることが明らかになりました。
- ◆異常な膜タンパク質の蓄積を原因とする、様々な疾患に対する治療戦略の開発に発展することが期待されます。



TOLLIP は異常な膜タンパク質を選択的にリソソーム分解に導く

概要

東京大学大学院薬学系研究科の林裕輝 特任研究員、一條秀憲 教授らによる研究グループは、TOLLIP というタンパク質が細胞内の様々な異常な膜タンパク質をリソソーム分解（注1）へ導くことを明らかにしました。

膜タンパク質など様々なタンパク質の合成工場である小胞体には、不良品として生じた異常なタンパク質が過度に蓄積するのを防ぐ仕組みが備わっています。その一つが異常なタンパク質を小胞体もろともリソソーム分解する ER-phagy（注2）で、このとき小胞体とリソソーム分解系とを結びつける ER-phagy レセプターというカーゴアダプター群（注3）が重要な役割を果たします。一方、本研究では小胞体成分の中で異常な膜タンパク質を選択的に認識し、リソソーム分解へと導く新たなタイプのカーゴアダプターとして TOLLIP を発見しました（図1）。

本研究で得られた知見を活かし、神経変性疾患をはじめとする様々な疾患の原因となる異常な膜タンパク質を細胞内から除去することは、新たな疾患治療戦略となることが期待されます。

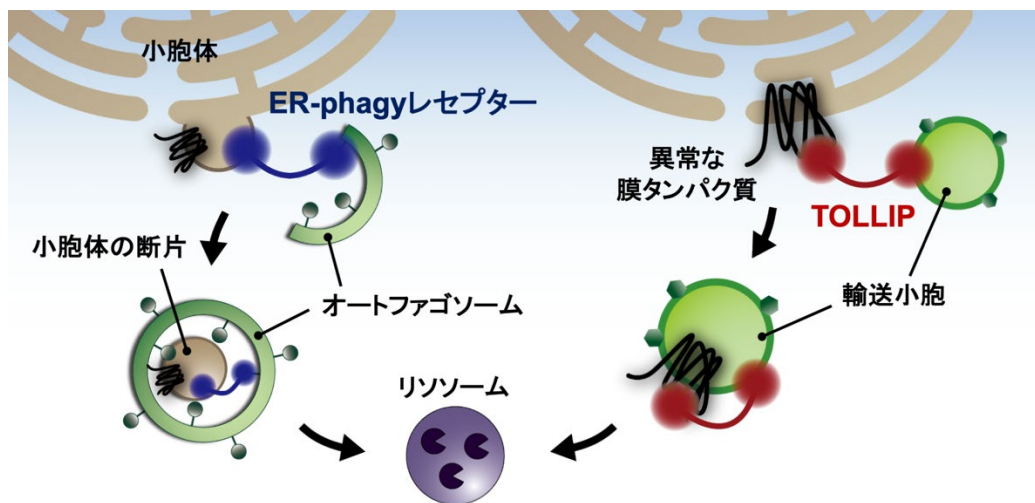


図1：小胞体成分のリソソーム分解に関わる2種類のカーゴアダプター

ER-phagy レセプターは、オートファゴソームというリソソームへの輸送系と小胞体と結びつけて小胞体の分解を促進します。一方、本研究で新種のカーゴアダプターとして発見した TOLLIP は、リソソームへの輸送を担う小胞と異常な膜タンパク質を直接的に結びつけ、異常な膜タンパク質の選択的な分解を促進します。

発表内容

生体分子の合成や情報伝達など細胞内で様々な役割を果たす膜タンパク質は、主にタンパク質の合成工場である小胞体で作られます。しかし、一定の割合で不良品である異常な膜タンパク質が生じ、これが過度に蓄積すると小胞体は小胞体ストレスと呼ばれる状態に陥ります。異常な膜タンパク質の蓄積とそれに伴う小胞体ストレスは、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン病、網膜色素変性症など広範な疾患の原因になると考えられています。そのため、細胞には小胞体ストレスを回避するための防御機構が備わっており、そのうちの 하나가 ER-phagy です。ER-phagy とは小胞体の一部分が異常なタンパク質とともにリソソーム分解されるシステムで、このとき ER-phagy レセプターという小胞体とリソソーム分解系とを結びつけるカーゴアダプター群が重要な役割を果たします。ER-phagy レセプターを探索する研究は、リソソーム分解系を専門とする世界中の研究室において盛んに行われており、現在までに哺乳類では 11 因子発見されています。

一方、本研究グループは、小胞体成分の中で特に分解されるべき異常な膜タンパク質を直接認識し、リソソーム分解へと導く因子が存在するのではないかと考えました。このような因子をリソソーム分解系に関与することが知られていた様々な因子の中から探索した結果、TOLLIP を発見しました。TOLLIP は、分解基質となる異常な膜タンパク質を IDR と CUE という 2 つのドメインを用いて認識し、これらはそれぞれ基質の構造異常と、基質に付加されているユビキチン（注 4）の認識を担うことがわかりました。このように基質を認識したのち、TOLLIP は C2 ドメインと PI3P という脂質との結合を介して、基質をリソソームへと向かう輸送小胞へと移行させることが顕微鏡観察により明らかになりました（図 2）。さらに、TOLLIP は ALS などの神経変性疾患（注 5）において見られる疾患変異を持つ膜タンパク質を含め、様々な異常な膜タンパク質のリソソーム分解を促進したのに対し、小胞体そのものの分解は促進しませんでした。したがって、TOLLIP は ER-phagy レセプターとは異なり、異常な膜タンパク質の分解に特化したカーゴアダプターであることが明らかになりました。

本研究成果からは、TOLLIPの機能を亢進させて異常な膜タンパク質の分解を促進することが疾患の治療戦略となりうると考えられます。今後、TOLLIPのより詳細な作動機序の解明やTOLLIPの機能を亢進させる薬剤の開発を行うことにより、異常な膜タンパク質の蓄積を原因とする様々な疾患に対する治療戦略の創出に寄与することが期待されます。

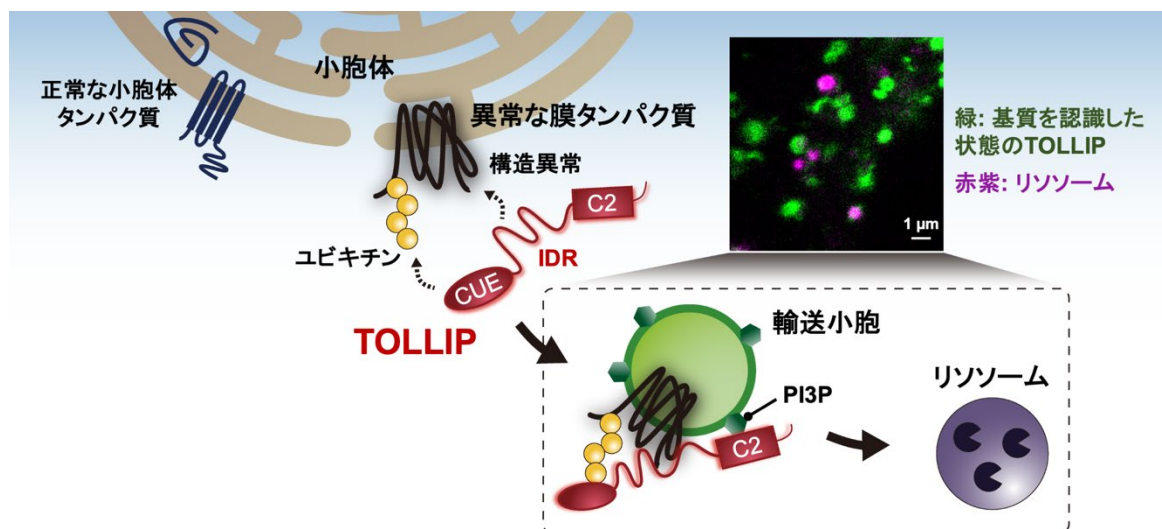


図2：TOLLIPによる異常な膜タンパク質のリソソーム分解

TOLLIPはIDRとCUEという2つのドメインで異常な膜タンパク質を選択的に認識し、C2ドメインと脂質PI3Pとの結合を用いて右上の顕微鏡写真に緑色で示されているような小胞構造へと運びます。異常な膜タンパク質は最終的にリソソームへと運ばれて分解されます。

発表者

東京大学大学院薬学研究科
 林 裕輝（特任研究員）
 一條 秀憲（教授）

論文情報

雑誌名：The EMBO Journal

題名：TOLLIP acts as a cargo adaptor to promote lysosomal degradation of aberrant ER membrane proteins

著者名：Yuki Hayashi, Sho Takatori, Waleed Y. Warsame, Taisuke Tomita, Takao Fujisawa, Hidenori Ichijo*

DOI: 10.15252/embj.2023114272

URL: <https://www.embopress.org/doi/10.15252/embj.2023114272>

研究助成

本研究は、科研費「基盤研究 (A) (課題番号 : JP21H04760、JP23H00394)」、「基盤研究 (C) (課題番号 : JP22K06610)」、「若手研究 (課題番号 : JP21K15026、JP23K14143)」、「新学術領域研究 (課題番号 : JP22H04636、JP22H04804)」、日本医療研究開発機構の基盤研究事業「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト (課題番号 : JP21gm5010001)」、科学技術振興機構のムーンショット型研究開発事業 (課題番号 : JPMJMS2022-18、JPMJMS2024)、せりか基金の支援により実施されました。

用語解説

(注 1) リソソーム

タンパク質や脂質、核酸などの生体分子や、小胞体などの細胞小器官のうち、不要になったあるいは異常なものを分解するための細胞小器官です。

(注 2) ER-phagy

小胞体 (ER) の一部分がくびり取られ、丸ごとリソソームへと取り込まれて分解されるシステムです。このとき、ER-phagy レセプターと呼ばれるタンパク質群が分解されるべき小胞体断片の目印となり、リソソームへの輸送を促進します。

(注 3) カーゴアダプター

細胞内には、生体分子をやりとりするための小胞輸送を用いた物流システムが張り巡らされています。カーゴアダプターは、特定の積み荷 (カーゴ) を認識する機能と小胞輸送に関わる因子を認識する機能とを併せ持つことで、特定の積み荷の選択的かつ効率の良い輸送を実現します。本研究における TOLLIP はカーゴである異常な膜タンパク質と、リソソームへと向かう小胞輸送に関わる PI3P という脂質とを認識するカーゴアダプターであり、小胞体からリソソームへの異常な膜タンパク質の選択的な輸送を促進します。

(注 4) ユビキチン

不要になったあるいは異常なタンパク質が分解される際の目印となることが知られている、小さなタンパク質です。

(注 5) 神経変性疾患

遺伝子変異などにより神経細胞が細胞死を起こして失われていくことで運動機能や認知機能に障害を引き起こす疾患の総称で、ALS やハンチントン病などがあります。

問合せ先

〈研究に関する問合せ〉

東京大学大学院薬学系研究科

特任研究員 林 裕輝 (はやし ゆうき)

Tel : 03-5841-4858 E-mail : hayashi-y@mol.f.u-tokyo.ac.jp

〈報道に関する問合せ〉

東京大学大学院薬学系研究科 庶務チーム

Tel : 03-5841-4702 E-mail : shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp