

令和 2 年 5 月 30 日現在

機関番号：22604

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03657

研究課題名(和文) プレエンブティブ品質管理を介した不良蛋白質のサーベイランスとその意義

研究課題名(英文) Roles of Pre-emptive pathway in the protein quality control.

研究代表者

川原 裕之 (Kawahara, Hiroyuki)

首都大学東京・理学研究科・教授

研究者番号：70291151

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：リボソームで新合成された膜タンパク質は、その少なからぬ割合が不良品として生じてくる。凝集性の高い不良膜タンパク質の蓄積を防ぐため、これらの生成プロセスは、プレエンブティブ品質管理と呼ばれる新しい品質管理系により監視されている。このシステムの中核として機能するBAG6は、構造不良ポリペプチドが細胞質に露出する疎水性領域を認識し、これらをユビキチン依存的タンパク質分解系に導いている。本研究で我々は、従来はきわめて安定と考えられてきた低分子量Gタンパク質Rab8aが、GDP型特異的に疎水性領域を露出し、プレエンブティブ経路を介して急速分解されることを見いだした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、研究代表者が世界に先駆けて見出した独創的、かつ先駆的な研究成果を発展的にふまえた研究展開の一環である。本研究により、プレエンブティブ品質管理の破綻が引き起こす疾患発症の全く新しい原理解明に貢献できた。

本研究は、ユビキチン系の制御機構と相携える重要な研究であり、新合成タンパク質の動態制御の基礎研究から、不良膜タンパク質の異常凝集に起因する各種病態発症の分子機構解明へと新領域を開拓することが充分に見込まれる。本研究で得られた情報・基盤技術はどの多細胞生物にも応用可能で、知的資産の形成に資することと同時に、人類社会に与える革新的インパクトも極めて大きい。

研究成果の概要(英文)：GDP-bound cytoplasmic forms of Rab proteins are prone to aggregation due to the exposure of hydrophobic groups but the machinery that determines the fate of Rab species in the cytosol has not been elucidated in detail. In this study, we find that BAG6 predominantly recognizes a cryptic portion of GDP-associated Rab8a, while its major GTP-bound active form is not recognized. The hydrophobic residues of the Switch I region of Rab8a are essential for its interaction with BAG6 and the degradation of GDP-Rab8a via the ubiquitin-proteasome system. BAG6 prevents the excess accumulation of inactive Rab8a, whose accumulation impairs intracellular membrane trafficking. From these observations, we suggest that Rab proteins represent a novel set of substrates for BAG6, and the BAG6-mediated pathway is associated with the regulation of membrane vesicle trafficking events in mammalian cells.

研究分野：細胞生物学・生化学

キーワード：preemptive pathway BAG6 Ubiquitin Proteasome Membrane protein Protein degradation

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

膜タンパク質の新合成には厳密な品質管理が必須である。最近、このような膜タンパク質新合成の場に、新しい品質管理機構の存在が明確となってきた。膜タンパク質の殆どはシグナル配列依存的に小胞体へと輸送されるが、意外なことに、このプロセスの成功効率は必ずしも高くない。すなわち、最大で 40%にものぼる小胞体への移行エラーが生じうるのである。特に、ストレス条件下ではシグナル配列の認識不良、およびトランスロコンからの拒絶などが誘起され、シグナル配列を N 末端に持ったまま(正常な小胞体内プロセッシングを受けないまま)の不良膜タンパク質が細胞質に蓄積する。凝集性の高い不良膜タンパク質の蓄積を防ぐため、全く新しい「細胞質性」膜タンパク質品質管理機構の存在が予見され、「プレエンプティブ (pre-emptive : 予防的)」なタンパク質品質管理と名付けられた (Hegde ら, 2006)。しかし、古くから知られる「小胞体内」膜タンパク質品質管理 (ERAD など) とは対照的に、その分子の実体は最近まで明らかではなかった。

## 2. 研究の目的

本研究では、これまでの我々の成果を基盤に、いまだ解明されていない点の多いプレエンプティブ品質管理に関する基礎研究を進め、新合成ポリペプチドの品質を監視・支配する BAG6 複合体の作動機構を生化学・構造生物学などの手法を駆使して解明することを目的とした。さらに、この複合体の破綻がもたらす病理への全く新しい機構解明にチャレンジするため、BAG6 の発現を低下させた影響を、我々独自のアッセイ系で評価することを目指した。

## 3. 研究の方法

本研究では、これまでの我々独自の発見を足掛かりに、BAG6 複合体を中核にした新し

いタンパク質品質管理メカニズムの解明に挑んだ。特に、プレエンブティブ品質管理システムの全貌を解明し、不良膜タンパク質を識別する機構、凝集制御のメカニズム、ひいてはこれらが破綻した際に引き起こされるインパクト解明に向けて、徹底的なアプローチを進めた。

#### 4 . 研究成果

リボソームで新合成された膜タンパク質は、その少なからぬ割合が不良品として生じてくる。凝集性の高い不良膜タンパク質の蓄積を防ぐため、これらの生合成プロセスは、プレエンブティブ品質管理と呼ばれる新しい品質管理系により監視されている。このシステムの中核として機能する BAG6 は、構造不良ポリペプチドが細胞質に露出する疎水性領域を認識し、これらをユビキチン依存的タンパク質分解系に導いている。本研究で我々は、従来はきわめて安定と考えられてきた低分子量 G タンパク質 Rab8a が、GDP 型特異的に疎水性領域を露出し、プレエンブティブ経路を介して急速分解されることを見いだした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Kondo, M., Noguchi, A., Matsuura, Y., Shimada, M., Yokota, N., and Kawahara, H.	4. 巻 501
2. 論文標題 Novel phosphorelay-dependent control of ZFP36L1 protein during the cell cycle.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Comm.	6. 最初と最後の頁 387-393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.212	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Noguchi, A., Adachi, S., Yokota, N., Hatta, T., Natsume, T., and Kawahara, H.	4. 巻 7
2. 論文標題 ZFP36L2 is a cell cycle-regulated CCCH-protein necessary for DNA lesion-induced S-phase arrest.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biol. Open	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1242/bio.031575	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Xuan, X., Matsumoto, S., Endo, S., Fukushima, A., Kawahara, H., Saeki, Y., and Komada, M.	4. 巻 131
2. 論文標題 Deubiquitinases USP5 and USP13 are recruited to and regulate heat-induced stress granules by deubiquitinating activities.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Cell Sci.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1242/jcs.210856	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Yamamoto, K., Hayashishita, M., Minami, S., Suzuki, K., Hagiwara, T., Noguchi, A., and Kawahara, H.	4. 巻 7
2. 論文標題 Elimination of a signal-sequence uncleaved form of defective HLA protein through BAG6.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI:10.1038/s41598-017-14975-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayashishita, M., Kawahara, H., and N. Yokota	4. 巻 9
2. 論文標題 BAG6 deficiency induces mis-distribution of mitochondrial clusters under depolarization.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio.	6. 最初と最後の頁 1281-1291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/2211-5463.12677	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Demizu, S., Asaka, M., Kawahara, H. and Sasaki, E.	4. 巻 849
2. 論文標題 TAS-203, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, suppresses goblet cell hyperplasia and MUC5AC production in rodent models.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur. J. Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 22-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.01.068	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kamikubo, K., Kato, H., Kioka, H., Yamazaki, S., Tsukamoto, O., Nishida, Y., Asano, Y., Imamura, H., Kawahara, H., Shintani, Y., and Takashima, S.	4. 巻 294
2. 論文標題 A molecular triage process mediated by RING finger protein 126 and BCL2-associated athanogene 6 regulates degradation of G0/G1 switch gene 2.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Biol. Chem.	6. 最初と最後の頁 14562-14573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1074/jbc.RA119.008544	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi, T., Minami, S., Tajima, K., Tsuchiya, Y., Sakai, N., Suga, K., Hisanaga, S., Obayashi, N., Fukuda, M., and Kawahara, H.	4. 巻 20
2. 論文標題 Cytoplasmic control of Rab-family small GTPases through BAG6.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EMBO Rep.	6. 最初と最後の頁 e46794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.15252/embr.201846794	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mimami, S., Yokota, N., and Kawahara, H.	4. 巻 9
2. 論文標題 BAG6 contributes glucose uptake by supporting the cell surface translocation of the glucose transporter GLUT4.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biol. Open.	6. 最初と最後の頁 bio047324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1242/bio.047324	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Kawahara, H., Minami, S., Takahashi, T.
2. 発表標題 BAG6 regulates cytoplasmic pool of Rab family small GTPases.
3. 学会等名 日本分子生物学会41回年会ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川原裕之
2. 発表標題 プレエンブティヴ経路特異的Ubデコーダーの生理的意義解明
3. 学会等名 第2回ユビキチン研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田島佳寿、高橋俊樹、大林典彦、福田光則、川原裕之
2. 発表標題 BAG6が標的とする新規Rabファミリータンパク質の同定とその意義
3. 学会等名 日本分子生物学会第41回年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 泉田采音、林下瑞希、高橋俊樹、川原裕之
2. 発表標題 Rab特異的シャペロンタンパク質GDIとBAG6の相互作用解析
3. 学会等名 日本分子生物学会第41回年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅沼真冬、南雪也、鈴木理滋、川原裕之
2. 発表標題 BAG6複合体を介した不良インスリン認識機構の解明
3. 学会等名 日本分子生物学会第41回年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横田直人、川原裕之
2. 発表標題 酸化ストレス存在下のBAG6複合体の役割
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会 第90回日本生化学会 生命科学系合同年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高橋俊樹、川原 裕之
2. 発表標題 BAG6依存的なRab-GTPase分解機構の解明
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会 第90回日本生化学会 生命科学系合同年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 6. 林下瑞希、川原 裕之
2. 発表標題 ミトコンドリアタンパク質を標的とするBAG6新規機能の探索
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会 第90回日本生化学会 生命科学系合同年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大野靖枝、横田直人、川原 裕之
2. 発表標題 ミスローカライズしたGPIアンカー型タンパク質の代謝におけるBAG6の機能解析
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会 第90回日本生化学会 生命科学系合同年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木勘司、鈴木理滋、川原裕之
2. 発表標題 UBQLN4の基質認識機構の解明
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会 第90回日本生化学会 生命科学系合同年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 川原裕之	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 8
3. 書名 医学のあゆみ	

1. 著者名 川原 裕之、南 雪也、宮内 真帆、高橋 俊樹	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本生化学会	5. 総ページ数 6
3. 書名 生化学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>首都大学東京 生命科学ホームページ  <a href="http://www.biol.se.tmu.ac.jp/labo.asp?ID=celche">http://www.biol.se.tmu.ac.jp/labo.asp?ID=celche</a>          首都大学東京 生命科学専攻ホームページ  <a href="http://www.biol.se.tmu.ac.jp/labo.asp?ID=celche">http://www.biol.se.tmu.ac.jp/labo.asp?ID=celche</a></p>
---

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考