

プロテインジスルフィドイソメラーゼ群による基質触媒機構の解明

東北大学 学際科学フロンティア研究所 奥村 正樹

【略歴】

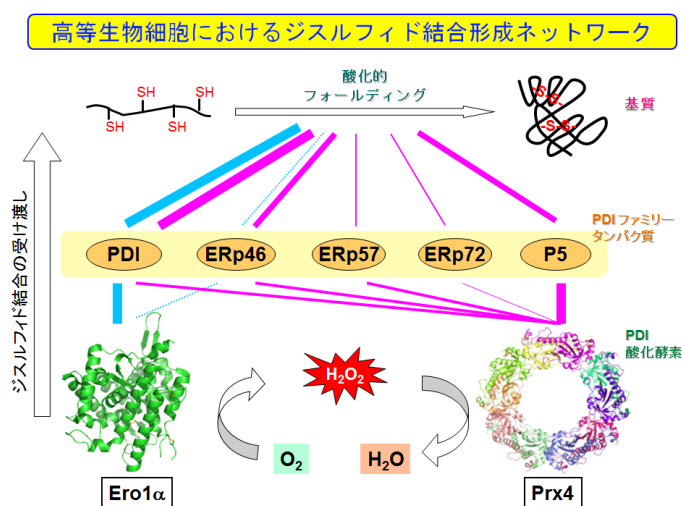
2006 年 関西学院大学 理学部化学科卒業
2010 年 日本学術振興会特別研究員 DC2 (関西学院大学理工学研究科)
2011 年 関西学院大学 理工学研究科 博士課程修了、博士(理学)学位取得
2012 年 九州大学生体防御医学研究所 博士研究員
2013 年 日本学術振興会特別研究員 PD (東北大学多元物質科学研究所)
2016 年 東北大学多元物質科学研究所 助教
2017 年 東北大学学際科学フロンティア研究所 助教 (PI) 現在に至る
2021 年 JST 創発研究者

ジスルフィド結合はタンパク質の立体構造安定化に働き個々のタンパク質機能発現と深く関わる[1-6]。そのため、ジスルフィド結合を触媒するプロテインジスルフィドイソメラーゼ群は植物や動物といった幅広い真核生物種に高く保存されており、抗体、免疫グロブリンやインスリンなど医学、生物学、農学にも重要な多くの因子をターゲットにし、生物の生存に重要な因子である[7, 8] (図1)。その触媒システムの根幹を担う20種類以上ものプロテインジスルフィドイソメラーゼ群は特定の基質を標的にしているのではなく、幅広い基質をターゲットにしており、「1 酵素に対して 1 基質の概念」が通用しないため、PDI ファミリー酵素による基質認識に関する普遍的知見は得られていない現状である。

これらプロテインジスルフィドイソメラーゼ群はジスルフィド結合の触媒だけでなく、生体内で不良タンパク質の蓄積を抑えるシャペロンとして働くことも知られ、タンパク質凝集体形成による神経変性疾患の発症メカニズムにも深く関与する。プロテインジスルフィドイソメラーゼ群の失活に基づくタンパク質凝集体の蓄積は、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症など多くの神経変性疾患に共通する形態的特徴であり、発症原因として知られる[9]。しかし、プロテインジスルフィドイソメラーゼ群による不良タンパク質(基質)の認識はほとんどわかっておらず、神経変性疾患に対する根本的な治療戦略がない現状である。

プロテインジスルフィドイソメラーゼ群の構造機能相関

本課題で取り組むプロテインジスルフィドイソメラーゼ群による基質認識機構を明らかにするため、これまで我々はPDI [10], ERp46[11]などの構造を決定してきた。これまでにP5は基質触媒の初期において基質に素早くジスルフィド結合を導入することを明らかにしたが[12]、P5酵素による基質認識は不明である。そこで、現在世界に先駆けてP5の新規全長構造を決定し、P5における酵素基質反応に関する機序の理解に取り組む。



プロテインジスルフィドイソメラーゼによる基質触媒の可視化、そして人工酵素への応用

これまでに、高速原子間力顕微鏡を用い1分子レベルで酵素基質反応を可視化した結果、基質に働きかける PDI 動態の観察に世界で初めて成功した [13-14]。この観測法により PDI が構造不良の基質を捕獲した際、二量体へ会合し、その中央に形成される空洞に基質が取り込まれることを新たに発見した。PDI によって生じるこの空洞は、効率的に不良基質のフォールディングを触媒し、凝集を抑制するための理想的な化学的な触媒の反応場となっていることを示した。今後この環境場を制御する人工酵素の開発により、不良タンパク質の蓄積を制御し神経変性疾患の予防や治療開発に応用展開する。

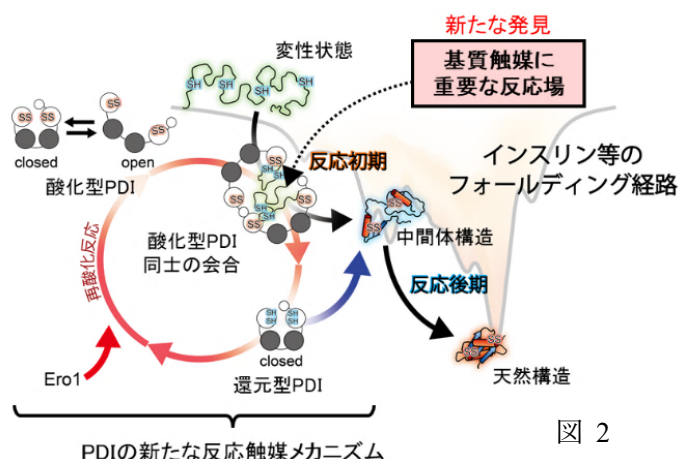


図 2

今後の展望

本課題で取り組むプロテインジスルフィドイソメラーゼ群による基質認識の理解は、基礎知見の集積だけでなく新規性の高い価値の創造と関連疾患の治療戦略の構築といった応用研究への展開をも見据え、最終的に日本が対峙する超高齢化社会における達成目標の一つである健康長寿の達成に貢献し、酵素学の成果を世界へむけて発信したい。

引用文献

- [1] Okumura, *et al.* (2011) *FEBS J*, 278, 1137-1144.
- [2] Okumura, *et al.* (2012) *FEBS J*, 279, 2283-2295.
- [3] Okumura, *et al.* (2012) *FEBS Lett*, 586, 3926-3930.
- [4] Okumura, *et al.* (2014) *Curr Protoc Protein Sci.*, 76, 28.7.1-28.7.
- [5] Arai & Takei & Okumura & Watanabe, *et al.*, (2017) *Angewandte Chemie.*, 56, 5522-5526.
- [6] Okada, ... and Okumura & Muraoka. (2019) *Chem Commun* 55, 759-762.
- [7] Okumura, *et al.* (2015) *Free Radic Biol Med.*, 83, 314-322.
- [8] Kanemura, ... and Okumura. (2020) *Int. J. Mol. Sci.* E9351.
- [9] Matsusaki, ... and Okumura. (2020) *BBA-general subjects* 1864 129338.
- [10] Okumura, *et al.* (2014) *J. Biol. Chem.*, 289, 27004-27018.
- [11] Kojima & Okumura, *et al.* (2014) *Structure*, 22, 431-443.
- [12] Sato & Kojima & Okumura & Hagiwara, *et al.* (2013) *Sci Rep*, 3, 10.1038.
- [13] Okumura, *et al.* (2019) *Nature Chemical Biology* 15, 499-509.
- [14] Okumura, *et al.* (2020) *Curr Opin Struct Biol.* 66 49-57.