

新任教員紹介

生命化学科・教授 金森審子



略歴

- 1963.02 名古屋生まれ
- 1985.03 お茶の水女子大学理学部化学科卒業
- 1987.03 お茶の水女子大学大学院理学研究科化学専攻修士課程修了
- 1990.03 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻博士課程修了、理学博士
- 1990.04 公益信託林女性自然科学者研究助成基金博士研究員
- 1991.04 日本学術振興会特別研究員
- 1993.04 理化学研究所国際フロンティア研究システム・フロンティア研究員
(1994年4-10月 米国、ラ・ホヤ癌研究所(現: Sanford-Burnham Medical Research Institute) に留学)
- 1998.04 愛知県がんセンター研究所病理学第二部研究員
- 2000.04 同研究所分子病態学部研究員(組織換え)
- 2005.04 同研究所分子病態学部主任研究員
- 2010.04 (独)科学技術振興機構・ERATO・伊藤グライコトリロジープロジェクト研究員
- 2013.04 現職

担当科目

基礎化学、生化学4、生化学実験A、基礎化学実験、入門ゼミナール2

研究活動内容

これまで取り組んできた研究の内容について紹介した後に、本学で展開させたい研究について述べたいと思います。従事してきた研究のテーマは、大きく分けて、(1)複合糖質(主にシアル酸を含む糖脂質や糖タンパク質)の生理学的機能の解析およびその応用と(2)糖タンパク質の生合成過程における品質管理機構の解析、の二つです。

(1)複合糖質の生理学的機能の解析およびその応用

まず、内容としては、複合糖質の糖鎖の構造解析、シアル酸の修飾機構に関与する分子の遺伝子単離、そして、糖鎖を認識するセレクチンの反応特異性と機能の解析を行いました。ここでは、セレクチンに関する仕事の一端を紹介します。

セレクチンとは、白血球の体内循環やがん細胞の浸潤・転移に関与する接着分子で、3種類の分子種が報告されています。細胞表面に発現された、リガンド糖鎖を含む分子をセレクチンが認識して相互作用することにより、細胞接着を引き起こします。がん細胞の血行性転移が血管内で生じる機構を、血管内の状況を再構築したフローシステムにより解析しました(図1)。その結果、3種類のセレクチンの反応特異性の違いを詳細に明らかにすることができました。また、転移能の高いがん細胞に特徴的に見いだされる糖タンパク質がセレクチンと強く結合することが示され、がん細胞の転移の抑制に応用できる可能性を見いだすことができました。

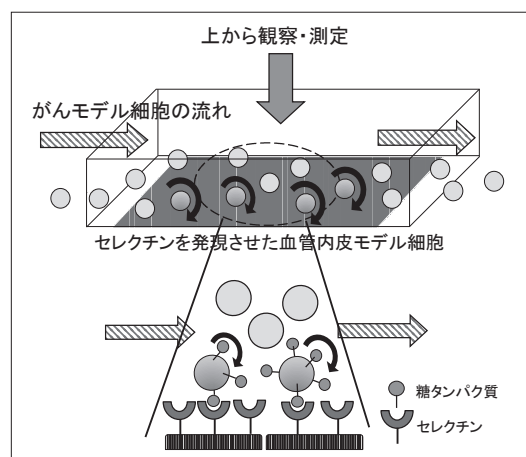


図1. フローシステムによる接着実験: 付着細胞の上に浮遊細胞を流し、ローリング(転がる)または停止して付着する細胞の数をカウントして、細胞接着の強さを測定する。

今後の展望(1)

フローシステムを利用することにより、細胞-細胞間だけでなく、分子と細胞の間の相互作用の強さも生体内に近い状態で測定することができます。すなわち、化学合成した分子や単離したタンパク質等を底面、または球状のビーズに固定して対象の細胞と相互作用させて、様々な細胞接着のメカニズムを解析することが可能です。生命化学科・小島直也教授のご支援によって本学でもフローシステムによる解析に必要な設備が整っており、新たな研究対象を検索中です。

(2)糖タンパク質の生合成過程における品質管理機構の解析

新規に生合成された糖タンパク質が、本来の機能を発現できるように正しく折り畳まれているかどうか、を見分けて修正する機構が品質管理機構(図2A)です。折り畳まれ方は、「フォールディング」の状態として表されます。品質管理機構の主要な一過程である、カルネキシン-カルレティキュリン(CNX-CRT)サイクルでは、糖鎖を認識するCNXまたはCRTというレクチンとERp57という分子が複合体を形成し、シャペロンとして生合成された糖タンパク質のフォールディング状態を調整しています。

UDP-Glucose:glycoprotein glucosyltransferase(UGGT)は、CNX-CRTサイクルを経た糖タンパク質のフォールディング状態を見分け、フォールディングが不十分な場合にグルコースを付加して、再びCNX-CRTサイクルに送り返す役割をもち、「フォールディングセンサー」と呼ばれています。しかしながら、UGGTが基質のフォールディング状態を見分ける機構は、不明な点が多く残されたままです。

我々は、UGGTと1:1で特異的に複合体を形成すると報告されている、「Sep15」というセレノタンパク質に着目しました。Sep15は、種を超えてよく保存された分子量約15kDaの小胞体局在タンパク質であり、哺乳類ではシステイン-グリシン-セレノシステイン(CGU,図2B)という3アミノ酸から成るチオレドキシソム様配列を保持しています。UGGTとの複合体形成から、Sep15は糖タンパク質の品質管理機構に関与していると推定され、CGU配列が活性部位であると考えられますが、基質や生理学的意義は明らかにされていません。

そこで、可溶性リコンビナントタンパク質として調製したヒトUGGTおよびSep15を用い、ミスフォールディング状態の基質へのUGGTのグルコース転移活性にSep15が与える影響を解析しました。その結果、特に小胞体内の状態を模したレッドックス条件下で、Sep15がUGGTの活性を著しく促進し、UGGTによる基質のフォールディング状態の判別に寄与していることが示唆されました。さらに、Sep15によるUGGTの活性促進効果の大きさは、基質上のジスルフィド結合の有無に左右されることがわかりました。また、Sep15のCGU配列のセレノシステインが同促進効果に関与していることが、変異導入実験で示されました。

ところで、セレノシステインはUGAという終止コドンでコードされているため、セレノタンパク質をリコンビナントタンパク質として調製するのは困難であり、通常システインに変換した形で調製されます。しかし、我々はselenocysteine insertion sequenceという特殊な配列を利用することにより、Sep15を本来のセレノタンパク質として調製して用いたことも、明確な結果を得る上で重要なポイントとなりました。セレノシステインは、システインよりも反応性に富むことが報告されています。実際

に、Sep15のCGU配列をCGCに変換すると、Sep15によるUGGT1の活性促進効果の明確な低下が観察されました。そこで逆に、チオレドキシソム様配列をもつSep15以外の酵素の活性部位のシステインをセレノシステインに変換した場合に生じる酵素の反応性の変化に興味をもちました。

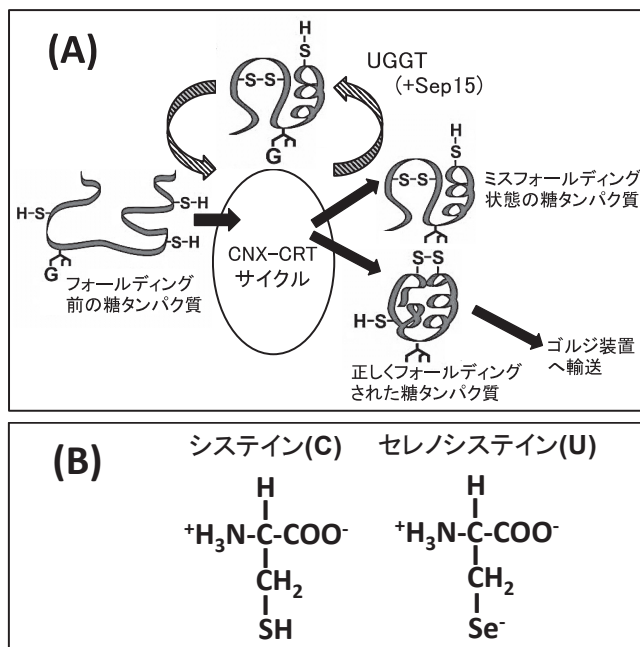


図2.(A)糖タンパク質の品質管理機構 (B)システインとセレノシステイン

今後の展望(2)

上記のような背景から、本学で取り組む主要な研究テーマとして、「細胞のストレス制御機構の解明とその応用」を思い立ちました。

新生タンパク質の正しい高次構造形成に必須なタンパク質の品質管理機構には、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ(PDI: Protein disulfide isomerase)が不可欠です。PDIは、活性部位であるシステイン-グリシン-ヒスチジン-システイン(CGHC)配列のシステイン残基が酸化ストレスの活性酸素によりS-ニトロシル化修飾を受けると、シャペロン活性が著しく低下します。その結果、変性タンパク質が蓄積して小胞体ストレスとなり、神経変性疾患を引き起こすという報告があります。そこで、PDIの活性部位のシステインをセレノシステインに変換し、酸化ストレスに対する抵抗性の変化を解析する、という研究に着手しました。

本研究では、タンパク質の変性を防いで細胞を守る役割を果たすレッドックス制御システムに注目し、システムに関係する分子(酸化還元酵素等)にセレノシステインを導入して、酸化ストレスによる細胞へのダメージを制御・減少する能力を高めることを目的とします。その成果を、アルツハイマー病患者の脳に特徴的な変性タンパク質の蓄積の改善、といった治療へ応用することを目指しています。