

## 共同研究報告書

○研究課題：タンパク質品質管理による細胞保護の研究

○研究代表者：秋田大学工学資源学部准教授 久保田 広志  
再生医科学研究所共同研究者：永田 和宏

○研究期間：短期研究課題

○研究経過及び研究成果：

タンパク質の品質管理機構はタンパク質の変性タンパク質の蓄積や凝集を防ぐことにより、細胞の生存にとって必要不可欠の役割を担っている。筋萎縮性側索硬化症は、タンパク質のフォールディング異常を原因とする神経変成疾患の一つであり、superoxide dismutase 1 (SOD1)の変異体はその原因タンパク質の一つとして知られている。培養細胞内における変異 SOD1 の凝集と脱凝集のダイナミクスを蛍光ライブイメージング等による解析から、変異 SOD1 の凝集や脱凝集は可溶性の小さな集合体（オリゴマー）を介しておこるものと考えられ、脱凝集時にはオリゴマーの出現と共に有意な数の細胞が死ぬことが前年度までの研究でわかった。そこで、遠心分離やフィルタートラップ法などの生化学的方法により凝集体形成の解析を行ったところ、これらの方法で検出される凝集体が現れるタイミングは、蛍光イメージングでオリゴマーが検出されるタイミングとよく似ていた。よって、これらの結果は、脱凝集時に現れるオリゴマーが毒性と関連しているという見方を、生化学的データによって補強したものといえる。

○研究成果の公表

Hiroshi Kubota, Akira Kitamura, Noriko Inada, Gen Matsumoto, Richard Morimoto, Masataka Kinjo, Kazuhiro Nagata. Aggregation and disaggregation of ALS-linked mutant SOD1 via soluble oligomers in living cells. 第61回日本細胞生物学会大会シンポジウム「タンパク質社会と品質管理」（口頭発表）名古屋市 2009.6.3

Hiroshi Kubota, Akira Kitamura, Hideaki Itoh, Masataka Kinjo, and Kazuhiro Nagata. Fluorescently labeled proteins as a tool for analyzing the dynamics of protein quality control in living cells. The Sixth Conference on Materials Engineering for Resources. Keynote session 'New Materials for Life Science-I' (口頭発表) 秋田市 2009.10.22

北村朗, 稲田のりこ, 久保田広志, 松本弦, **Richard I. Morimoto**, 金城政孝, 永田和宏  
「SOD1 脱凝集過程におけるタンパク質分解経路と細胞毒性の関係について」第 32  
回日本分子生物学会年会(口頭発表およびポスター発表)横浜市 2009.12.9-12

久保田広志「タンパク質品質管理による細胞保護の研究」京都大学再生医科学研究所平  
成21年度共同研究会(口頭発表)京都市 2010.3.26