

提出日：2019年 4月 25日

平成 30 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

| | | |
|---|--------------------------|-------------------|
| 課題名 | 酸化ストレスによる赤血球蛋白質の酸化的修飾の解明 | |
| 研究代表者 | 氏名 | 藤井 順 逸 |
| | 所属機関名・部局名 | 山形大学大学院・医学系研究科 |
| | 職名 | 教授 |
| 事業名 (該当の事業名の右欄に○) | <input type="radio"/> | 共同研究員 |
| | <input type="radio"/> | 超高磁場NMR 共同利用研究課題 |
| | <input type="radio"/> | クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題 |
| | <input type="radio"/> | 客員フェロー |
| 蛋白研受入担当教員名 | 高尾 敏文 | |
| <p>鎌状赤血球症(Sickle Cell Disease; SCD)の赤血球蛋白質のプロテオーム解析を目的とする研究課題について採択いただいたが、共同研究推進に必要なインド側の倫理委員会等の承認が遅れたため、ヒト赤血球蛋白質を未だ入手していない状況である。SCD マウスについては入手して繁殖を行なっているが、SCD の病態のため予想外に繁殖効率が悪く実験に供するマウスの確保には至っていない。そのため SCD に関わる赤血球蛋白質のプロテオーム解析は着手できていない。しかしこれまで行なっていた別の研究課題でプロテオミクス解析が必要となり、高尾教授にお願いしてご了解が得られたので、xCT 欠損マウスのマクロファージ由来の蛋白質について検討を行なった。</p> <p>新たな課題では、酸化型システイン（シスチン）の細胞内への取込みに関わる xCT 遺伝子を欠損するマウスのマクロファージを研究対象としている。培養系は体内よりも酸化的な環境にあるため、培地中のシステインのほとんどが酸化されてシスチンとなる。シスチンは xCT を介して細胞に取り込まれると還元されてシステインとなり、蛋白質のほかにグルタチオンの合成材料として利用される。培養下では細胞の多くがその生存に xCT を必要とし、機能しない場合には鉄依存性の細胞死・フェロトーシスを起こす。xCT 欠損マウスは正常に生存するが、単離培養した線維芽細胞はシステイン・グルタチオンが欠乏しフェロトーシスに至る。ところが xCT 欠損マクロファージはグルタチオン含有量が極めて少ないにもかかわらず生存することから、その原因究明を目的としてプロテオーム解析を行ない、システイン-グリシン (Cys-Gly) に特異性が高いジペプチダーゼの CNDP2 を高発現していることが分った。Cys-Gly は γ-グルタミルトランスフェラーゼによりグルタチオンが分解されて生じる代謝産物の一つで、その分解により Cys が生成する。以上の結果から、xCT 欠損マクロファージでは細胞外グルタチオンを分解して生じる Cys を再利用する系が発達している可能性が示唆された。現在、CNDP2 を研究対象としている奥村 佳教授の協力を得て細胞における機能解明を行い、またゲノム編集による CNDP2 ノックアウトマウスの作製を進めている。フェロトーシスは酸化障害に伴う各種病態に関係することから、CNDP2 の機能解明がその制御につながることを期待される。</p> | | |