



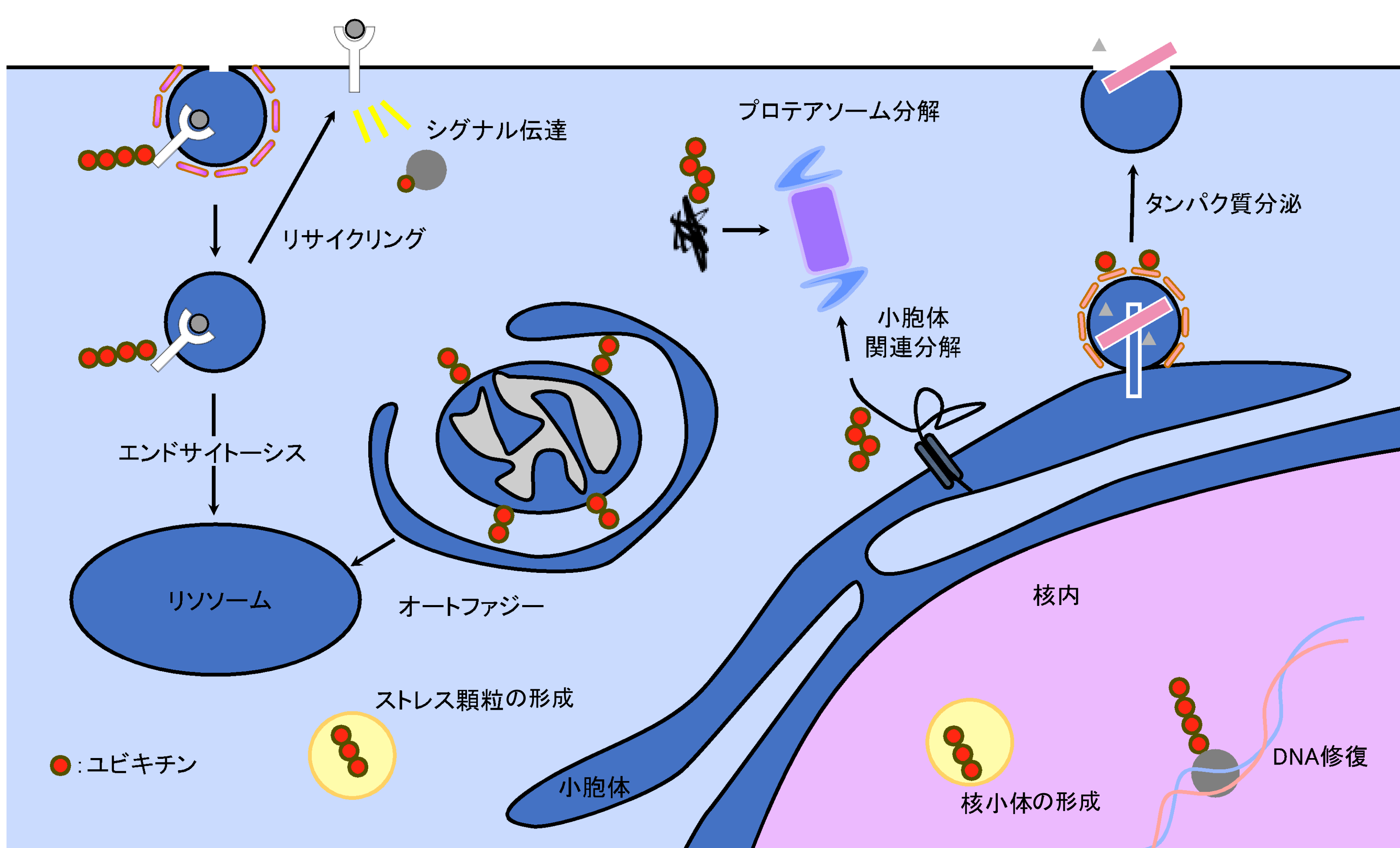
# 駒田研究室

## ユビキチン修飾系による細胞機能制御の解明と応用

### 細胞制御工学研究センター

<https://komada-lab.jimdo.com/>

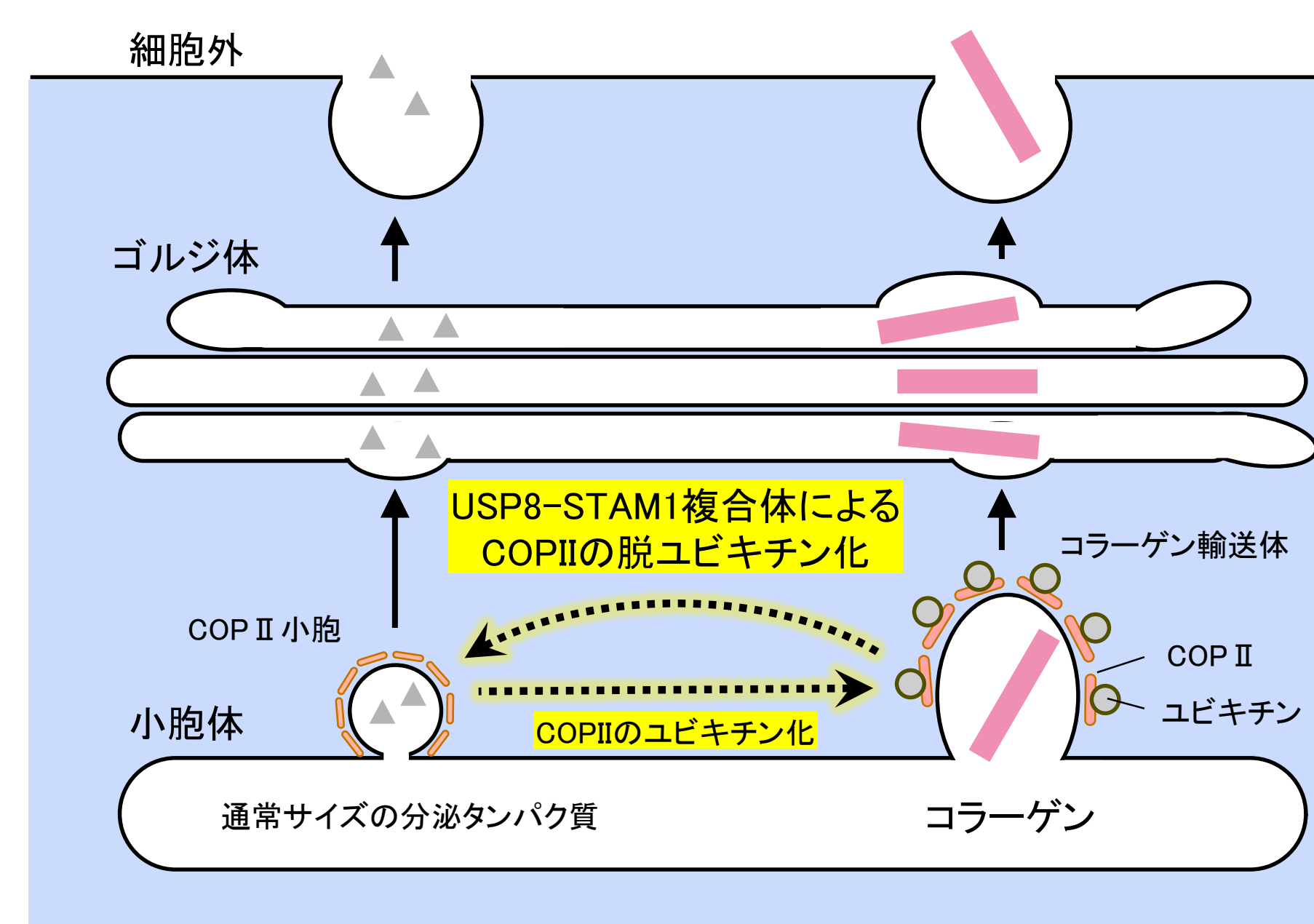
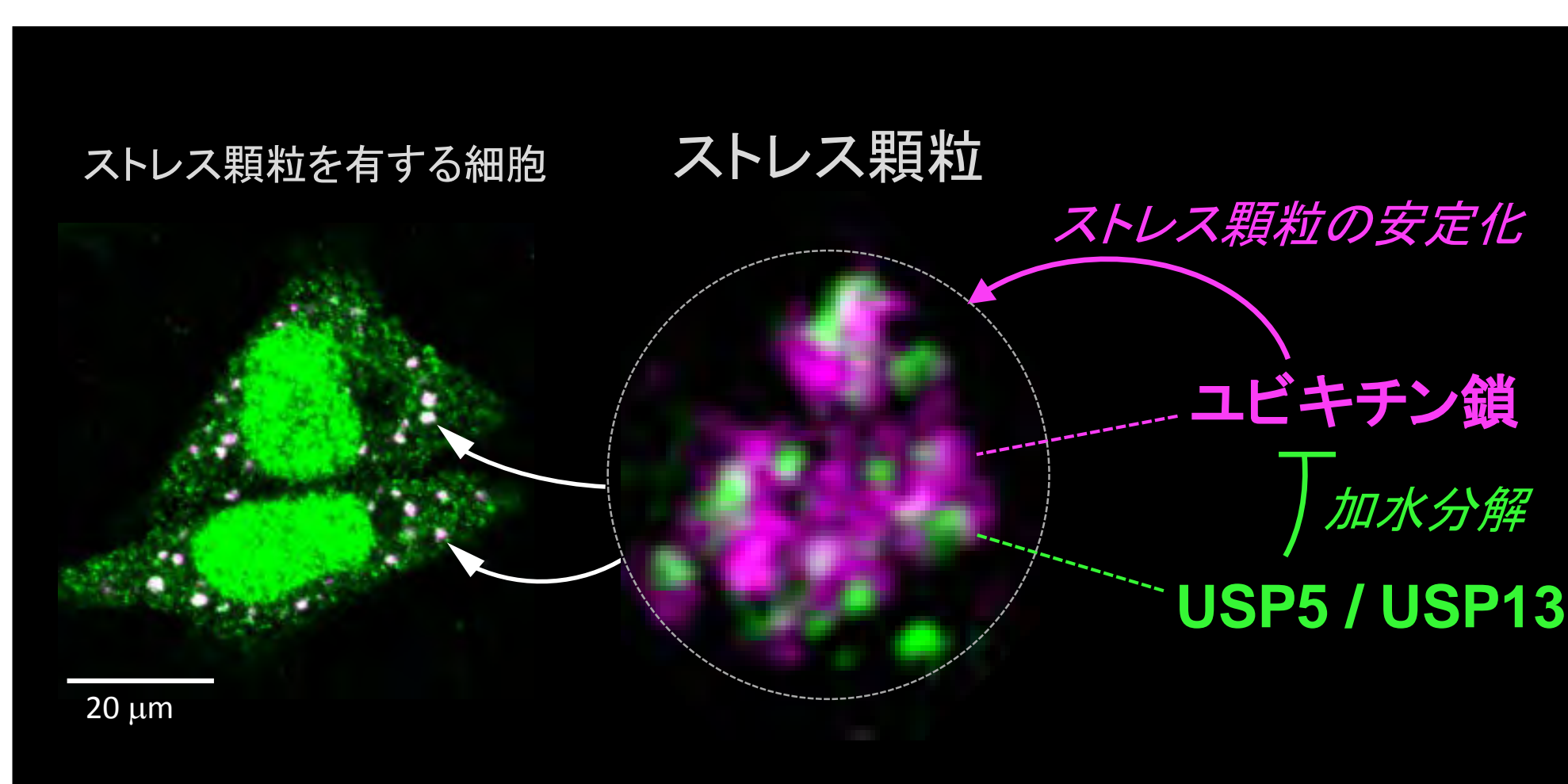
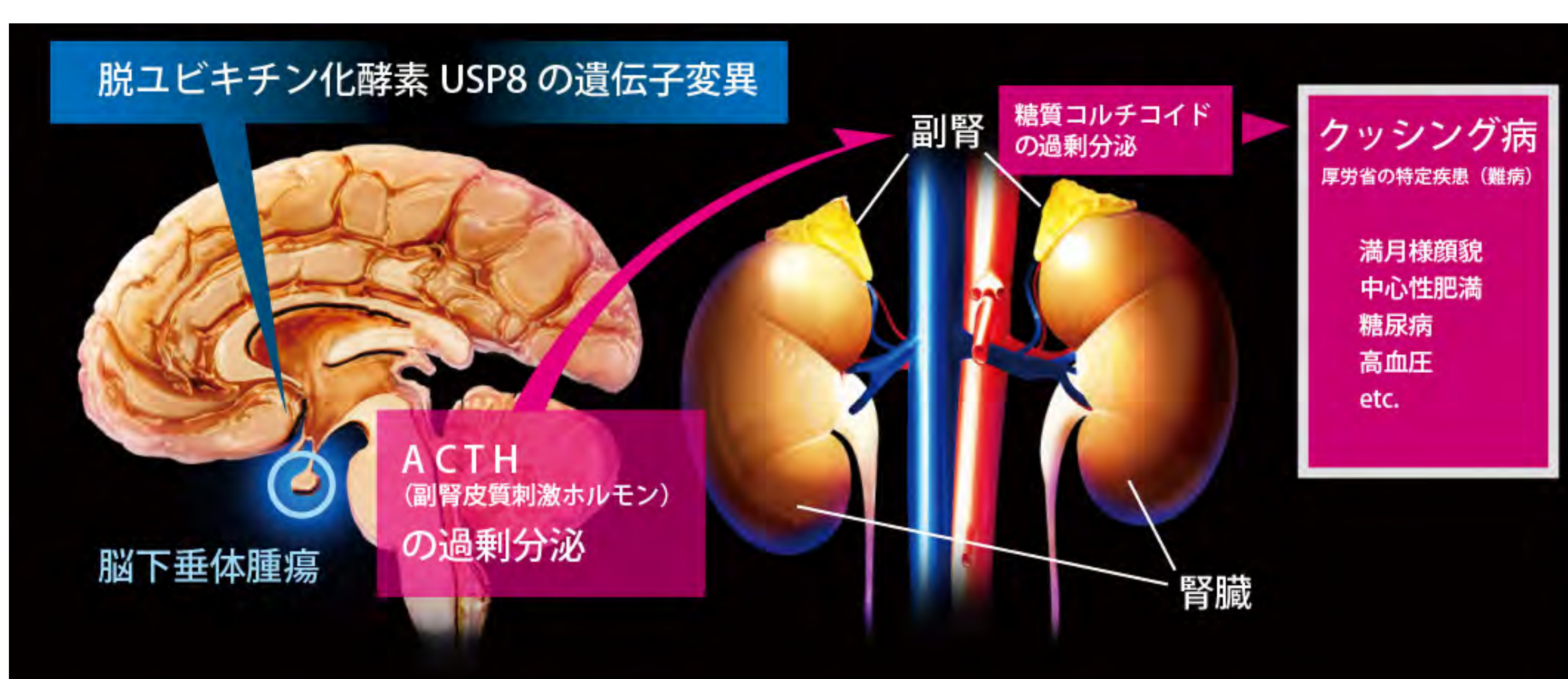
- ・タンパク質のユビキチン化により制御される細胞内現象の発見
- ・ユビキチン化酵素・脱ユビキチン化酵素の機能の解明と改変
- ・ユビキチン修飾系の操作による細胞機能改変や疾患治療法開発



ユビキチン化はタンパク質修飾の一つで、標的タンパク質にユビキチンを付加するユビキチン化酵素と、ユビキチンを取り外す脱ユビキチン化酵素によって調節されています。ユビキチン化はタンパク質の運命や機能を変化させ、様々な細胞内現象の制御に関与します。ユビキチンには、多様な連結型の鎖を作り、それぞれが異なる機能を発揮する特徴があります。

当研究室では、ユビキチン化が制御する新しい細胞内現象を発見し、そこに関わるユビキチン化酵素・脱ユビキチン化酵素の機能を解明する研究を展開しています。応用として、改変型酵素を発現させるなどにより新しい機能を持った細胞を開発したり、ユビキチン修飾系の異常により起こる疾患の治療法を開発することを目指しています。

### 当研究室で発見した、ユビキチン修飾系が関わる細胞内現象



### ユビキチン修飾系の異常による腫瘍形成

脱ユビキチン化酵素USP8は増殖因子受容体を脱ユビキチン化することにより、受容体の細胞膜へのリサイクリングを促進し、増殖シグナルを増強する役割を果たしています。

USP8の活性化型変異は増殖シグナルの過剰な増強を引き起こし、腫瘍形成の原因となります。この遺伝子変異が下垂体で起こると、クッシング病が引き起こされます。

→USP8を含む種々のユビキチン関連タンパク質が腫瘍やがんの治療標的となることを明らかにしています。

### ユビキチン修飾系によるストレス顆粒の制御

ストレス顆粒は細胞の中に存在するRNA-タンパク質複合体に富む構造体で、過剰に形成すると種々の神経変性疾患発症の一因になります。

2つの脱ユビキチン化酵素 (USP5とUSP13) がストレス顆粒の消失を促します。

→脱ユビキチン化酵素を標的として神経変性疾患の治療法を開発できる可能性があります。

### ユビキチン修飾系によるコラーゲン分泌の制御

細胞の中で合成されたコラーゲンは、COPIIタンパク質でコートされた巨大な輸送体に搭載されて細胞内を運ばれ、細胞外へ分泌されます。

この輸送体の形成は、COPIIタンパク質のユビキチン化によって調節されています。

→ユビキチン化酵素・脱ユビキチン化酵素の機能を改変することにより、コラーゲンを高効率で産生する細胞を開発できます。