

提出日：平成 29 年 5 月 18 日

平成 28 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>病態モデル動物として SOD1 欠損マウスを用いて、赤血球蛋白質の酸化修飾を明らかにすることで、自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) ならびに全身性エリテマトーデス (SLE) などの血液関連疾患の発症機構を解明することを最終的な目標として研究を行っている。SOD1 欠損マウス赤血球ではプロテアソーム活性が障害されており、ポリユビキチン化蛋白が蓄積することが最近明らかになったので、赤血球内蛋白質の分解阻害により傷害蛋白質が蓄積することが赤血球寿命の低下をもたらす、各種赤血球関連疾患の原因となると考えた。日本には対象疾患の患者がほとんどいないためヒト赤血球蛋白質の解析ができず、本研究課題では SOD1 欠損マウスの赤血球蛋白質の解析を予定していた。ところがかねてから申請していた日本学術振興会・二国間国際共同研究「赤血球関連疾患の予防と診断を目指す日印共同研究」(平成 28・29 年度) が採択されたことから、こうした疾患患者が多数存在し、患者情報とサンプルを保有するインド国立免疫血液学研究所の所長を務める共同研究者よりヒトの血液サンプルを入手し、解析することが可能となったため、ヒトの赤血球蛋白質について検討を行なった。</p> <p>まず 4 種類の赤血球関連疾患 (自己免疫性溶血性貧血症・鎌状赤血球貧血症・グルコース 6-リン酸脱水素酵素欠損症・遺伝性球状赤血球症) のそれぞれについて、数人分の赤血球蛋白質の酸化傷害とユビキチン-プロテアソーム系に関する予備的検討を行なった。その結果、とりわけ鎌状赤血球貧血症患者の赤血球にユビキチン化タンパク質の蓄積が顕著であった。しかし予想に反して、プロテアソームサブユニット ($\beta 1 \cdot \beta 2 \cdot \beta 5$) の酵素活性ならびに蛋白質量は鎌状赤血球貧血症患者でむしろ増加していた。蛋白質の酸化に関しては、炭酸脱水素酵素 II が選択的にカルボニル化されていたものの、疾患による違いは認めなかった。今後はこの結果に基づき、まずは鎌状赤血球貧血症を研究対象として、多くの患者から赤血球を採取して解析することで本結果の確認を行ない、さらに蛋白質のプロテオミクス解析を行なって酸化修飾アミノ酸の同定とユビキチン-プロテアソーム系の障害による赤血球関連疾患発症の分子機構の解明を目指す。</p>			

※本様式は、“拠点事業成果報告”として、拠点ホームページにて公開させていただく予定です。

※必ず A4 用紙 1 枚におさめて下さい。 ※提出期限：平成 29 年 5 月 19 日 (金) ※提出の際は PDF 変換して下さい。

※提出先：大阪大学蛋白質研究所拠点プロジェクト班 E-mail: tanpakuken-kyoten@office.osaka-u.ac.jp