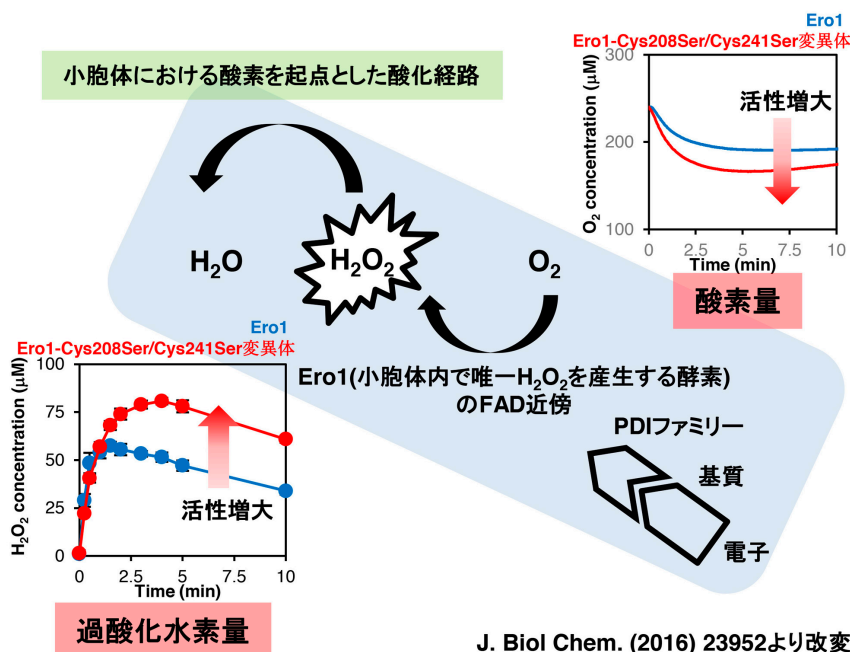


112 酸素を起点としたジスルフィド形成ネットワークの解明

奥村 正樹

哺乳動物細胞の小胞体には、酸素を起点としたジスルフィド結合形成ネットワークが存在する。Ero1 は酸素を消費し過酸化水素を産出する。その際酸化された Ero1 は Protein Disulfide Isomerase (PDI) を再酸化し、酸化型 PDI は免疫グロブリンやインスリンなど医学的・生物学的に重要な様々な基質に対してジスルフィド結合を導入する。したがって、我々生体におけるジスルフィド結合導入の起点となる Ero1 は、小胞体内の酸化還元環境に応じて4つのシステイン間でジスルフィド結合の架橋様式を変えることで自身の活性を厳密に制御する必要がある。今回、新たに Ero1 における Cys208 と Cys241 が厳密な活性制御に関わっていることを明らかにした。実際、Cys208 と Cys241 を置換した Ero1 変異体の PDI 酸化活性を測定したところ、野生型よりも高活性を示した。その際、酸素の消費速度が増大し、副生成物として過酸化水素の産出量が増大した。これら高活性型変異体を細胞に発現させた場合、過酸化水素によって生存率が低下することを見出した。したがって、小胞体内の酸素、過酸化水素量を調節し、インスリンなどの多くの基質にジスルフィド結合を導入する Ero1 の新たな活性制御機構を提唱した。

Ero1 の新規生理活性制御機構を示す酸素消費量と過酸化水素蓄積量



J. Biol Chem. (2016) 23952より改変

Ero1内Cys208-Cys241が機能制御に関与していることを発見