

【目的】我々は、膜タンパク質の品質管理を担う新しい細胞質シャペロンとして BAG6 タンパク質を見出し、その結合パートナーUBQLN4 タンパク質と共に、これらがプレエンブティヴ品質管理の中核として機能することを発見した。同年、RDP に関連した症状を示す若齢神経変性疾患患者（1 名）の全エクソーム解析がハーバード医大のグループから報告され、我々が見出したUBQLN4 基質認識領域にユニークな点変異を持つことが見出された。これらの報告から、UBQLN4 の基質認識異常が細胞のプロテオスタシスの異常を引き起こす可能性が浮かび上がり、その仮説を実験的に証明することを目的に本研究を展開した。

【方法】本研究にて、我々は UBQLN4 疾患関連点変異を導入した細胞ラインを新しく構築し、不良膜タンパク質モデルとしての IL-2R α DSS（シグナル配列を欠損させたインターロイキン受容体 α 鎖）との親和性を免疫沈降法にて定量した。さらに、新しい不良タンパク質モデルとして、MHC class I 依存的な抗原提示を受けることが報告されている GPI アンカー型膜タンパク質 PSCA と BAG6 複合体との関係についても検討した。

【結果】UBQLN4 タンパク質に点変異を導入することにより、不良膜タンパク質モデル基質、ならびにポリユビキチン化基質との親和性が増大していることを新しく見出した。また、基質との親和性が増大した結果として、当該基質のプロテアソーム依存的分解を強く阻害することが判明した。これらの実験結果から、UBQLN4 変異をヘテロザイゴートで有する神経変性疾患患者の神経細胞変性、ひいては疾患発症機構の一部を説明できる可能性が浮かび上がってきた。加えて、MHC class I 依存的な抗原提示を受けることが報告されている GPI アンカー型膜タンパク質の代謝に BAG6 複合体が関与することを本研究で新しく示した。

BAG6 複合体を介したプレエンブティヴ品質管理経路

