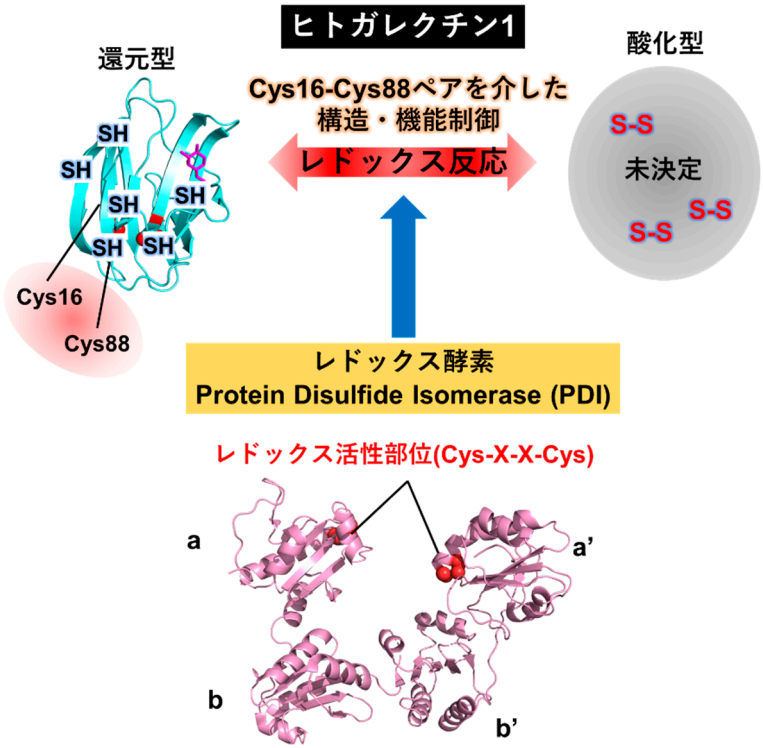
108　細胞外におけるレドックス制御メカニズムの解明	金村　進吾

【目的】ガレクチンは、細胞質で生合成され、細胞外において細胞シグナル伝達、神経保護、血管新生、免疫、細胞分化、細胞増殖、アポトーシスなど様々な生命現象に関与する糖結合性タンパク質であり、哺乳類では 15 種類が同定されている。ヒトガレクチン 1（hGal-1）はガレクチンファミリーの中で唯一、分子内の 6 つのシステイン残基のレドックス状態に応じた機能変調が示唆されている。システイン残基全てが-SH 状態にある還元型 hGal-1 は、糖結合能を持つことで細胞接着、血管新生などに関与する。一方、6 つのシステイン残基が分子内で 3 本のジスルフィド結合を形成した酸化型 hGal-1 は、糖結合能を失い、神経軸索の再生など全く異なる生理機能に関与する。このように、適切なレドックス制御による hGal-1 の機能変調が生命維持に重要であると考えられるが、hGal-1 のレドックス依存的な分子メカニズムや生体内でどのようにして hGal-1 のレドックスが制御されているのか詳細は不明である。そこで本研究では、hGal-1 のレドックス依存的な分子メカニズム及び、hGal-1 のレドックス制御メカニズムの解明を目的とした。

【方法】チオール基の選択的ラベル化を利用した非還元 SDS-PAGE 解析による hGal-1 のレドックス反応性評価、赤血球凝集実験による hGal-1 のレドックス依存的な機能評価、溶液 NMR による hGal-1 のレドックス依存的な構造評価、ゲルシフトアッセイによる hGal-1 のレドックス反応触媒評価を行った。

【結果】hGal-1 のレドックス依存的な分子メカニズムを明らかにするため、各システイン残基のレドックス反応性を検証した結果、Cys16-Cys88 ペアが最も効率良く酸化された。また、このシステインペアは赤血球凝集実験、溶液 NMR によってレドックス依存的な構造及び機能変化に重要であることがわかった。さらに、レドックス酵素である protein disulfide isomerase（PDI）が hGal-1 のレドックス制御因子の一つであることが示唆された。本研究を通じて、細胞外に存在する hGal-1 及び PDI のレドックスを介した作用機序の理解は、細胞外レドックスが関与する生命現象及び疾患の解明のカギとなる知見が期待できる。

レドックス酵素 PDI によるヒトガレクチン 1 のレドックス制御機構