

第 337 回松本歯科大学大学院セミナー

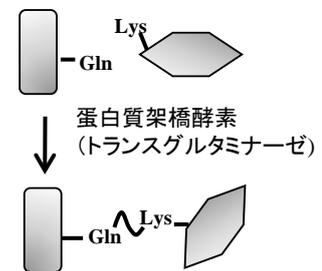
日 時: 2016 年 4 月 13 日(水) 18 時 00 分~19 時 00 分

場 所: 実習館 2 階 総合歯科医学研究所セミナールーム

演 者: 人見 清隆 氏(名古屋大学大学院創薬科学研究科・教授)

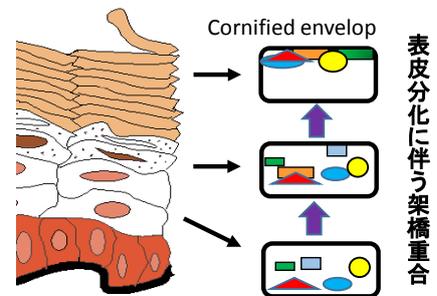
タイトル: タンパク質架橋化酵素の高反応性基質配列の発見と表皮形成研究への展開

我々の体内には、タンパク質を不可逆に架橋接着させる酵素反応が存在する。このような架橋反応を受けたタンパク質はその機能が喪失されたり、重合化されて不溶化されたりする。この酵素は、トランスグルタミナーゼ(Transglutaminase; TGase)と呼ばれる、カルシウム依存性の酵素で、特定のタンパク質のリジン残基とグルタミン残基の間に共有結合をつくる。



ヒトでは、8 種類のアイソザイム (Factor XIII, TG1-TG7) が存在してファミリーをつくっており、各々が異なる組織で発現して機能分担している。例えば血液凝固の最終段階でのフィブリンの重合化 (Factor XIII)、細胞死した際の内在タンパク質の架橋による漏出防止など (TG2)、様々な役割があり、皮膚表皮におけるバリア機能の強化にも、この酵素 (TG1, TG3) が深く関与している。

表皮は基底細胞からの分化成熟に伴って、内部に様々なタンパク質が発現して機能を持つが、TGase はここで、表皮内タンパク質を架橋重合させる。この架橋産物は、細胞膜直下で裏打ちする不溶性の構造体 (CE: Cornified envelop) となる。



表皮細胞では、分化に伴って主に TG1, TG3 の 2 種類が発現し、インボルクリン、ロリクリン、SPR 等を架橋接着させ、CE の形成に貢献しているがその詳細な過程は不明である。

我々はこれまで、TG1, TG3 の発現パターン、活性化機構について研究を重ねてきたが、近年、各 TGase を見分けて、酵素の高反応性で (グルタミン残基側の) 基質となりうる「最小基質ペプチド」を見出している。この 12 残基のペプチドはフェージ提示型のランダムなペプチドライブラリーから探索して同定したもので、以下のような活用で研究を進めている。

①最小基質ペプチドを蛍光標識し、表皮切片に滴下するだけで、活性の存在する細胞領域を瞬時に明らかにすることに成功している。これによって、TG1, TG3 の含まれる組織や細胞の(単なる存在量でない)酵素活性を可視化できる。

②またビオチン標識したペプチドを用いて、表皮細胞抽出物から、基質 (リジン側) の探索系を確立し、CE の構成分子となりうる新規タンパク質群を明らかにした。

今後は、表皮細胞の角化に至る過程で、本酵素がどのように細胞内のタンパク質を変化させていくのか、細胞系、タンパク質解析系を駆使して研究していきたいと考えており、これまでの成果を紹介したい。