

平成28度 ほくぎん若手研究者助成金 研究実績報告書

氏名	所属・職名	助成金額
伊野部 智由	大学院理工学研究部(工学)・准教授	900,000 円
研究課題名	蛋白質分解制御の新展開	
研究の概要	<p>細胞内の生命活動は TPO に合わせた蛋白質濃度調整によって支えられている。そのため人工的な蛋白質濃度調整法は、基礎研究から臨床応用にまで必要とされる大変重要な技術である。この方法として現在主流なのは蛋白質生成過程の制御法であるが、蛋白質分解制御も濃度調整法として大変大きなポテンシャルを持っている。</p> <p>そこで本申請では細胞内で最も重要な蛋白質分解機構であるユビキチン-プロテアソームシステム (UPS) を利用した新規蛋白質濃度制御法の開発を目指す。特に UPS における分解の起点となる基質蛋白質の Unstructured 領域に注目した分解調整方法を提案し、その実用化 (癌や神経変性疾患の新規治療法開発) を目指す。</p>	
研究の成果	<ol style="list-style-type: none"> Unstructured領域含有ユビキチンによる分解誘導方法の開発 プロテアソームによる効率的な分解のためには、ポリユビキチン鎖と Unstructured領域が必要である。そこでRpn4由来の分解誘導性Unstructured領域をユビキチンに融合した。この融合ユビキチンはターゲット蛋白質をポリユビキチン化し、さらにプロテアソームによる分解を誘導することを明らかにした。 基質蛋白質のUnstructured領域をターゲットにした分解抑制方法の開発 分解シグナルとなるUnstructured領域への抗体の結合により、分解を抑制できると既に報告している。さらに細胞内での分解制御を目指し、ラクダ科動物由来抗体断片も分解の阻害が可能であることを示した。 プロテアソームATPaseサブユニットCoiled-coil領域をターゲットにした分解阻害剤の開発 プロテアソーム機能に必須なCoiled-coil領域をミミックするペプチドがプロテアソーム阻害効果を持つことを既に報告している。より強いペプチドを開発するためにファージディスプレイによる阻害性ペプチドの検索を行っている。 蛋白質分解異常亢進に起因する病気の治療法開発 癌抑制蛋白質p53やIκB、Nurr1の分解阻害を目指して、細胞内抗体の準備を行っている。細胞内の還元的な環境でも働く抗体の作成のために、新規ディスプレイ技術を利用している。 	
研究成果発表状況	<p>雑誌論文</p> <ol style="list-style-type: none"> Yu, H., Singh Gautam AK., Wilmington, SR., Wylie, D., Martinez-Fonts, K., Kago, G., Warburton, M., Chavali, S., Inobe, T., Finkelstein, I., Babu, MM., and Matouschek, A. (2016) Conserved sequence preferences contribute to substrate recognition by the proteasome. <i>J. Biol. Chem.</i>,291, 14526-39. Kurosawa, N., Wakata, Y., Inobe, T., Kitamura, H., Yoshioka, M., Matsuzawa, S., Kishi, Y., and Isobe, M. (2016) Novel method for the high-throughput production of 	

phosphorylation site-specific monoclonal antibodies. *Scientific Reports*, 6, 25174.

学会発表

1. **伊野部智由** (2016) プロテアソームによる新生鎖の分解制御、第 16 回日本蛋白質科学会年会 (福岡国際会議場、6 月 7-9 日)
2. **Inobe, T.** (2016) Regulation of protein degradation. The 54th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan (Tsukuba, Japan, Nov. 25-27).
3. **Inobe, T.**, and Takahashi, K. (2016) Regulation of proteasomal degradation by molecular chaperone. Nascent Chain Biology Meeting 2016 (Lake Kawaguchi, Japan, Sep. 1-3).

	区分	執行額(円)	備考
経費の執行 状況	データ解析用パソコン	100,332 円	日本 HP BTO パソコン
	レーザープリンタ	32,400 円	NEC マルチライタ 5650F
	分光光度計修理費	23,004 円	日立分光光度計 U-1800
	図書	8,220 円	
	実験機器電源装置費	434,160 円	大型遠心機、超低温槽、滅菌器用
	実験機器整備調整費	220,232 円	HPLC、安全キャビネット、純水装置
	消耗品費	81,652 円	試薬など
	計	900,000 円	