

## 第34回プロテオーム医療創薬研究会

【実施日】 2011年11月24日(木) 9:30～10:30

【会場】 横浜市立大学医学部 福浦キャンパス B641教室

【来場者】 10名

【内容】 演題：翻訳後修飾異常と疾患

蛋白質の機能は立体構造(2次構造、3次構造)の形成によって実現されるため、転写、翻訳しただけでは完成しない。蛋白質が機能的な立体構造をとるためには、分子内／分子間のジスルフィド結合による構造の安定化の他、不要なペプチド部分の切断、種々のアミノ酸側鎖に対する化学修飾(糖鎖付加、アセチル化、リン酸化、脂質付加)などの様々な翻訳後修飾が必要となる。これらの翻訳後修飾は本来の正常な機能発現に必須である一方で、異常な修飾が起きると生理的な調節が搅乱され、様々な疾患を引き起こす要因ともなると考えられている。翻訳後修飾と疾患との関係で最も良く調べられているものが、がん細胞におけるチロシンリン酸化の異常である。リン酸化酵素はアミノ酸のうち、主にセリン、スレオニン、チロシン残基をリン酸化させるが、リン酸化酵素がリン酸化するアミノ酸の約99%はセリン、スレオニンである。しかし、約0.1%に満たないチロシンのリン酸化のほうが生物学的に重要な場合が多い。リン酸化酵素の活性は精密に調節されており、それ自身もリン酸化によってON・OFF調節を受ける。このリン酸化酵素の機能異常がガン化の発症および悪性化に深く関わっている。また、糖鎖の付加は膜蛋白質や分泌蛋白質の多くに見られ、糖鎖の異常が様々な疾患の病態に関わっていることが知られている。その代表的な例が、先天性の筋ジストロフィーの一種MEB病 (Muscle-eye-brain disease) における、糖転移酵素 (POMGnT1) 遺伝子の異常と $\alpha$ ジストログリカンの糖鎖欠損であるPOMGnT1遺伝子の異常によってO-マンノース型糖鎖を作り出すことができないことが細胞外マトリックスの主要成分であるラミニンと結合性に影響を与え、筋肉や神経の機能に重大な障害となっていると考えられている。