

# Molecular Bases of Cyclic and Specific Disulfide Interchange between Human ER01 $\alpha$ Protein and Protein-disulfide Isomerase

増井, 翔史

<https://doi.org/10.15017/1441081>

---

出版情報：九州大学, 2013, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開 (2)

## 論文審査の結果の要旨

ヒト細胞の小胞体中で Ero1 $\alpha$  と PDI (Protein-disulfide isomerase) は、分泌タンパク質の酸化フォールディングを触媒する主要な電子移動経路のひとつを構成する。Ero1 $\alpha$  による特異的かつ制御された PDI の酸化は、小胞体が過剰に酸化された状態を避けるために必要である。20 種類以上存在する PDI ファミリータンパク質の中からどのようにして Ero1 $\alpha$  が PDI を選択的に酸化するのかを調べるため、申請者はドッキングシミュレーションと系統的な生化学的解析を行った。その結果、酸化還元活性を持たない PDI の b'ドメイン上に存在する疎水性ポケットと Ero1 $\alpha$  から突出した  $\beta$  ヘアピンループが芳香族性アミノ酸同士のスタックを介して特異的に相互作用し、それにより Ero1 $\alpha$  が PDI の C 末端側にある a'ドメインを選択的に酸化することを明らかにした。また、申請者は、Ero1 $\alpha$  が還元型 PDI に優先的に結合すること（酸化型 PDI からは速く解離すること）を見出した。このことは、まず Ero1 $\alpha$  が還元型 PDI にジスルフィド結合を受け渡してこれを酸化し、次にこの酸化型 PDI が Ero1 $\alpha$  を解離して代わりに疎水性ポケットに結合したほどけた状態のポリペプチド鎖にジスルフィド結合を受け渡す、という段階的なジスルフィドシャトルの機構をよく説明する。更に、申請者は、PDI ファミリータンパク質の別のメンバーである ERp44 と Ero1 $\alpha$  の相互作用についても解析を行った。注目すべきことに、基質と結合するための疎水性領域を隠す C 末端テイルを欠失した高活性型 ERp44 変異体は、Ero1 $\alpha$  依存的な PDI の酸化を阻害する。ERp44 が Ero1 $\alpha$  の活性を抑制する能力を潜在的に有することは、小胞体の酸化還元状態とタンパク質の恒常性維持における ERp44 の生理的な役割を示唆する。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず研究目的、方法、実験結果などについて説明を求め、各調査委員により専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行なったが、いずれについてもおおむね満足すべき回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。