

私が東北大学農学研究科に来ましたのは、2010年の4月、今から5年前になります。東京大学分生研の鈴木絃一先生と前田達哉先生の研究室で博士課程を修了して以来、一貫して酵母を材料にしてきました。大学院では酵母のカルpain Cpl1を研究し、留学先のカリフォルニア大学バークレー校Randy Schekman先生のもとでは小胞体からゴルジ体への輸送を担うCOPII小胞の形成機構を研究しました。帰国して東京大学総合文化研究科・石浦章一先生のもとで助教を勤めさせていただいてからは、酵母を使って、アルツハイマー病の原因となるヒト $\gamma$ セクレターゼについて研究しています。

人生の転機は2010年に訪れました。東北大学大学院農学研究科の准教授に採用していただき、内田隆史教授をはじめ農学研究科の先生方にお世話になって、独立して研究をさせていただいています。仙台に来て1年目に大きな部分を占めたのは、耐震補強工事への対応でした。そして、2011年3月11日の震災は突然やってきました。私は顕微鏡の前で実験をしていたのですが、あまりにも激しい、そして、あまりにも長い揺れ。近くにあったボンベが次々と倒れ、壁にヒビが入る中、生き埋めになるかとの恐怖の中、ストーンテーブルの下に潜り込みました。神戸の震災を経験された知り合いに、「あの建物はつぶれたと思った」と言われましたが、今思い返しても、直前の耐震工事があったから助かった命だったと思います。私の分野の教員

は私と助教の日高将文さんしかいなかったもので、ライフラインがない中、余震の恐怖を味わいながら、2人で2か月間にわたって復旧に取り組みました。彼のサポートには感謝しています。幸いなことに、三陸沿岸の被災地に帰省していた学生も無事でした。先日、震災後4年目が過ぎましたが、現在も震災を乗り越えているとは言えません。

私たちは、主に二つのテーマで研究を進めています。大学院の頃からプロテアーゼの反応機構と生理機能に興味を持ってきましたが、現在は、膜タンパクの膜貫通領域を切断するプロテアーゼに注目し、制御機構を明らかにしようとしています。この仕事は、助教の時に立ち上げた $\gamma$ セクレターゼの研究に始まり、アルツハイマー病の理解と創薬にも及ぶものです。

私たちの特徴は、酵母を用いた解析系です。 $\gamma$ セクレターゼは四つのタンパク質からなる膜タンパク質複合体(19個の膜貫通領域を含む)です。これらの四つのタンパク質と基質タンパクを酵母に導入して切断をレポーター遺伝子の活性化で捉えます(図1)さらに、酵母の膜画分を使って、脳内と同じアミロイド分子種( $A\beta_{40}$ ,  $A\beta_{42}$ など。数字はアミノ酸残基数)を生化学的に検出します。アルツハイマー病脳内では、毒性の高い $A\beta_{42}$ や $A\beta_{43}$ が蓄積する事が知られています。これまでに、 $\gamma$ セクレターゼのア

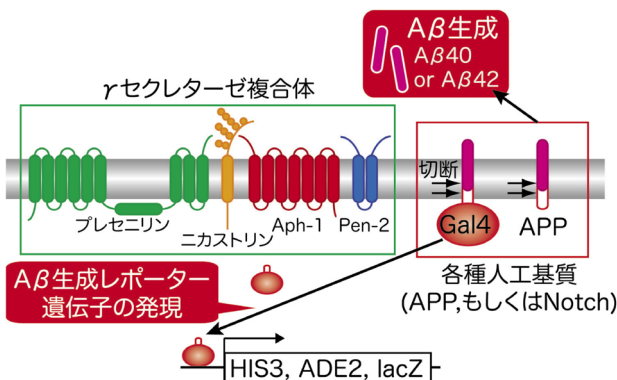


図1 酵母を使った $\gamma$ セクレターゼ解析系  
ヒト $\gamma$ セクレターゼの4サブユニット(プレセニリン、ニカストリン、Aph1, Pen2)と、基質(アミロイド前駆体APPもしくはNotch)にシグナル配列と転写因子Gal4を融合した人工基質を酵母に導入した。基質の切断(アミロイド $\beta$ ( $A\beta$ )の生成)にともない、膜から遊離したGal4がレポーター遺伝子の発現を活性化し、 $A\beta$ の生成を酵母の生育で検出できる。

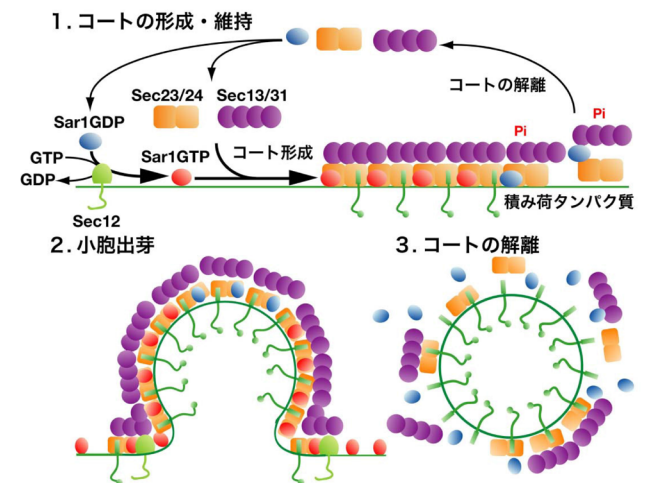


図2 動的なCOPII小胞形成機構  
Sec12により活性化されたGTP型Sar1は小胞体膜に移行し、Sec23/24とSec13/31からなるコートを形成する。小胞が出芽した後、GDP型になったSar1とコートは解離すると考えられている。

イソフォーム間の活性と特異性の違いを明らかにし、活性が変化する変異体を数多く取得しました。また、創薬への展開を考え、医薬品のリード化合物の取得をめざしたスクリーニングも行っています。

同時に、小胞輸送の研究を進めており、COPII小胞の形成機構についての研究では、新学術領域「動的秩序と機能」の支援を受けて、COPIIコートの動的制御機構（コート形成と脱離）を解明したいと考えています（**図2**）。

東北大学農学研究科は、平成28年度に現在の雨宮キャンパスから青葉山キャンパスに移転します。新キャンパスは現在建設中です。私たちと一緒に研究をしませんか？ 熱意に溢れる皆様のご連絡をお待ちしております（連絡先と詳しい研究内容は、ホームページまで：<http://www.agri.tohoku.ac.jp/enzyme-futai/HOME.html>）。研究内容、進学について、お気軽にお問い合わせ下さい。研究室の見学に来られませんか？ いつでも受け付けています。