

# 普遍的な生体防御機構としてのストレス応答

研究代表者：永田 和宏（京都大学再生医科学研究所）

## 講演要旨

### 小胞体品質管理機構と分子シャペロン

京都大学再生医科学研究所

細胞機能調節学分野

永田 和宏

新生ポリペプチドは、合成途中もしくは合成された後に正しい高次構造を取ることが、その機能発現に必須である。ポリペプチドの folding に分子シャペロンが重要な働きをしていることは、すでに確立された概念であるが、でき上がった蛋白質が正しい構造を取っているかどうかをチェックして、正しい構造をもったもののみを、その機能する場へと送り込む「品質管理」の機能も細胞には備わっている。分泌蛋白質および膜蛋白質は、その合成の場である小胞体において「品質管理」を受けるが、この品質管理機構にも分子シャペロンないしはシャペロン様蛋白質が深く関与していることが明らかになりつつある。

本報告会では、小胞体で機能する2つの分子について報告する。コラーゲン特異的分子シャペロン HSP47 は、遺伝子ノックアウトによる機能解析の結果、コラーゲンが正しい3本鎖構造をとって分泌されるのに必須の分子シャペロンであることが明らかになった。*hsp47* null mice では、コラーゲン繊維や基底膜形成に異常が起り、血管の破裂や神経管への上皮細胞の漏出など劇的な異常が見られ、組織はアポトーシスを起して、マウスは胎生 10.5 日目以降死亡する。ES 細胞から embryoid body を作らせた場合にも、基底膜形成に明らかな異常が見られ、これは IV 型コラーゲンの異常に起因すると思われた。HSP47 はコラーゲンの正常な合成に必須であり、コラーゲンを介したマウスの正常発生に必須の分子シャペロンであることがあきらかになった。

最近私たちは、小胞体における品質管理に重要であると思われるレクチン様蛋白質 EDEM をクローニングした。EDEM は小胞体膜に局在するマンノシダーゼ様蛋白質であり、小胞体ストレスによって誘導される。正しい構造をとれない蛋白質は、小胞体において、マンノースが9個から8個にトリミングされた後に、トランスロコンから細胞質ゾルに逆輸送され、ユビキチン-プロテアソーム系によって分解される。ER associated degradation (ERAD) と呼ばれる品質管理機構である。EDEM を発現させた細胞では、ERAD が昂進していることが明らかになった。EDEM はマンノースが8個ついた異常糖蛋白質を認識し、それ

を ERAD へと誘導する。このとき、プロテアソーム阻害剤だけでなく、キフネンシン (Man9 から Man8 へのトリミングの阻害剤) によっても、EDEM による ERAD の活性化は阻害され、EDEM が Man8 を特異的に認識していることを示唆した。EDEM は小胞体ストレス応答 (UPR) と、ERAD との交点に位置する key molecule であると思われる。

## 小胞体ストレス応答の分子機構

奈良先端科学技術大学院大学  
遺伝子教育研究センター  
河野 憲二

私達は、熱ショック蛋白質 70 ファミリー (Hsp70 family) の生理機能、中でも小胞体に局在する BiP と名付けられた多機能蛋白質の生理機能とそれに関連する小胞体ストレス応答に関し研究を進めた。注目すべき成果としては、動物細胞における小胞体ストレス応答経路に新しい経路があり、この経路がウィルス感染時の細胞応答と非常に似ていることを見出したことと、小胞体内に高次構造異常な蛋白質が蓄積することを小胞体ストレスセンサーがどのようにして感知するのかということに関し、1つの解答を示したことである。

前者を簡単に述べると、小胞体ストレスセンサーとして動物細胞では現在までに少なくとも、IRE1  $\alpha$ 、IRE1  $\beta$ 、PERK の3種が見つまっている。IRE1  $\alpha$  と IRE1  $\beta$  は、小胞体ストレス時に小胞体シャペロン遺伝子群の転写レベルでの誘導に関わっていると報告されていたが、私達は、ヒト IRE1  $\beta$  が 28S rRNA の特異的な切断を起こすことにより PERK と同様に蛋白質合成の抑制を起こし、小胞体の folding capacity の維持に関わっているという全く新しい事実を示した。また後者に関しては、非ストレス時には、BiP がセンサー蛋白質 Ire1p に結合することによりそのオリゴマー化を抑えているが、小胞体ストレス負荷時には BiP が Ire1p から解離し Ire1p の活性化が起きるといった負の制御を受けていることを示した。