

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 α 、IRE1 β 、PERK の3種が見つまっている。IRE1 α と IRE1 β 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 β 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。