

解禁時間 (テレビ、ラジオ、インターネット) : 平成23年1月14日 (金) 午前4時  
(新聞) : 平成23年1月14日 (金) 付朝刊

平成23年1月11日

報道関係者各位

国立大学法人 奈良先端科学技術大学院大学

## ストレス解消には休息が必要

～タンパク質合成の停止がストレスからの回復を促進する仕組みを明らかに～

### 【概要】

細胞内にあるリボソームは、生命維持に必要なタンパク質の製造機械である。特定のタンパク質の遺伝情報がメッセンジャーRNA (mRNA) という物質 (リボ核酸) により運び込まれると、その情報を翻訳し、対応するアミノ酸を一つずつ繋げてタンパク質をつくる。この過程は終始スムーズに進行するとされていたが、途中でいったん停止することにより、異常なタンパク質の蓄積により引き起こされるストレスを効率的に解消するという巧妙な仕組みが世界で初めて明らかになった。

奈良先端科学技術大学院大学 (学長：磯貝彰) バイオサイエンス研究科動物細胞工学講座の柳谷耕太研究員と河野憲二教授らの成果で、XBP1 と呼ばれるタンパク質の合成過程でリボソームによるタンパク質合成反応が一時的に停止する現象を発見し、一見、無駄とも思えるその現象がストレス解消に不可欠であることをつきとめたもの。分子レベルでも社会生活と同じように休息が必要なわけで、今回の発見が起点となって、様々な研究分野でタンパク質合成が一時的に停止することで引き起こされる新しい生理現象の発見と研究の促進が期待される。この成果は米国科学雑誌 Science に掲載予定であるが、トピックスとして平成23年1月13日付けの Science Express 電子版に速報として掲載される (**プレス解禁日時：日本時間 平成23年1月14日 (金) 午前4時**)。

つきましては、関係資料を配付するとともに、下記のとおり記者発表を行いますので、是非ともご出席くださいますよう、お願い申し上げます。

### 記

<日時> 平成23年1月11日 (火) 16時00分～ (1時間程度)

<場所> 奈良先端科学技術大学院大学 事務局棟2階 大会議室

奈良県生駒市高山町8916-5 (けいはんな学研都市)

※アクセスについては、<http://www.naist.jp/>をご覧ください。

<説明者>

奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 動物細胞工学講座 教授 河野 憲二

<ご連絡事項>

(1) **本件については、掲載誌のプレス解禁日時が平成23年1月14日 (金) 午前4時 (日本時間) (米国東海岸時間 平成23年1月13日 (木) 午後2時) となっておりますので、取り扱いにはご注意ください。**

(2) 本件につきましては、[奈良県文化教育記者クラブ](#)をメインとし、学研都市記者クラブ、大阪科学・大学記者クラブ、文部科学記者会及び科学記者会に同時にご連絡しております。

(3) 取材希望がございましたら、恐れ入りますが下記までご連絡願います。

(4) 記者発表に関する問合せ先

奈良先端科学技術大学院大学 企画総務課 広報渉外係 里村 遼 (さとむら りょう)

TEL: 0743-72-5112 FAX: 0743-72-5011 E-mail: [s-kikaku@ad.naist.jp](mailto:s-kikaku@ad.naist.jp)

# ストレス解消には休息が必要

## ～タンパク質合成の停止がストレスからの回復を促進する仕組みを明らかに～

### 【概要】

細胞内でタンパク質を製造する機械の役割をするリボソームはメッセンジャーRNA (mRNA) という物質 (リボ核酸) に記された遺伝情報を読み取り、アミノ酸を一つずつ繋げ、伸長させてタンパク質を合成する。一般に、この過程はスムーズに進行し、細胞が必要とするタンパク質を効率的に生産するとされる。

奈良先端科学技術大学院大学 (学長：磯貝彰) バイオサイエンス研究科動物細胞工学講座の柳谷耕太研究員と河野憲二教授らは、XBP1 と呼ばれるタンパク質の合成過程でリボソームによるタンパク質合成反応が一時的に停止する現象を見出した。さらにこの一見非効率な停止反応が、逆に異常タンパク質の蓄積により生ずるストレス (小胞体ストレス) 解消に必要であることをつきとめた。今回の発見が起点となって、様々な研究分野でタンパク質合成が一時的に停止することで引き起こされる新しい生理現象の発見と研究の促進が期待される。この成果は米国科学雑誌 Science に掲載予定であるが、トピックスとして平成 23 年 1 月 13 日付けの Science Express 電子版に速報として掲載される (プレス解禁日時：日本時間 平成 23 年 1 月 14 日 (金) 午前 4 時)。

私たちの体の中で遺伝子が働くとき、細胞核にある DNA に記された遺伝情報が mRNA にコピーされて細胞質へ移動し、翻訳機械の役割をするリボソームによって解読され、その情報を元にタンパク質が合成される。このとき、リボソームは一本鎖状の mRNA 上を移動しながら、遺伝情報に対応するアミノ酸を一つずつ選び、付加していく。一般的に、このタンパク質合成はスムーズに進行し、合成が完了した後にタンパク質はリボソームから解放されて、その機能を獲得すると考えられていた(図 1 参照)。

柳谷研究員と河野教授らは XBP1u と呼ばれるタンパク質が合成されるさいに、リボソームによるアミノ酸付加反応が一時的に停止する現象を見出した。XBP1u タンパク質の設計図としての遺伝情報を持った XBP1u mRNA は非常にユニークな mRNA だ。小胞体と呼ばれるタンパク質製造工場に種々のストレスにより構造異常タンパク質が蓄積する (小胞体ストレスと総称) と、小胞体膜上でその一部分が切り取られて XBP1u とは異なるタンパク質である XBP1s タンパク質の設計図に変換されるという特性をもつ(図 2 参照)。この新たな設計図から合成される XBP1s タンパク質は、蓄積した異常タンパク質の処理を促すストレス応答を引き起こすことで、細胞を異常タンパク質による毒性から守る働きをする。この異常タンパク質によるストレス応答が効率良く起こるためには、XBP1u mRNA が小胞体膜上に集まらねばならない。これまで、XBP1u タンパク質は小胞体膜に集まる性質があることは知られていたが、その設計図にあたる XBP1u mRNA がどの様にして小胞体集まるのかは分かっていなかった。柳谷研究員らの今回の発見によって、リボソームによるタンパク質合成反応が一時的に停止することで、合成途上の XBP1u タンパク質と XBP1u mRNA がリボソームを介して繋がった状態として存在できるようになり、XBP1u mRNA が小胞体集まることが明らかとなった(図 3)。その結果、XBP1u mRNA の XBP1s mRNA への変換が効率良く起こるようになり、異常タンパク質を処理するストレス応答が効率的に引き起こされる。

我々が社会生活を営む上で、スムーズに滞りなく作業を進行させることが多くの局面で求められる。私たちの体の中でも同様に、それぞれの生命活動がスムーズに進行するものだと一般的には考えられていたが、あるタンパク質の合成が一旦停止するといった一見無駄とも思える反応が、ストレス解消には必要とされる場合があることが今回の発見で明らかとなった。すなわち、ストレスの解消には休息が必要なわけで、分子の世界でも我々と同様なことがおきているようである。またこの発見は、タンパク質合成の一時的停止により mRNA の特定な場所への局在化が起こることを示しており、その点でも注目に値する。今回の発見を契機に、一見非効率な反応に目を向けることでこれまで理解が困難であった生命現象を新たな視点で解釈出来るようになることが期待される。

【本研究内容についてコメント出来る方】

伊藤維昭 (いとう これあき) 先生  
京都産業大学 総合生命科学部 生命システム学科 教授  
TEL: 075-705-2972 E-mail: kito@cc.kyoto-su.ac.jp

【本プレスリリースに関するお問い合わせ先】

奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 動物細胞工学講座  
教授 河野憲二 (こうのけんじ)  
TEL 0743-72-5640 FAX 0743-72-5649  
E-mail kkouno@bs.naist.jp

【解説】

すべてのタンパク質は多数のアミノ酸が連なったヒモ状の分子として合成され、正しい形に折り畳まれることにより、正常な機能を獲得する。コラーゲンやインスリンなどの細胞外で働くタンパク質は小胞体という細胞の小器官で折り畳まれるが、細胞がさまざまな異常環境に晒されると、小胞体の働きに障害が生じ、折り畳みが不完全な異常タンパク質が小胞体の内部に大量に生み出されることとなる。このような異常事態に対処するために、細胞は小胞体の異常タンパク質の修復や分解を行う分子の合成量を増大させるシステムを駆動させて異常タンパク質の毒性から細胞を守る。この異常タンパク質応答機構の最も重要なステップとして、小胞体に存在する異常タンパク質センサー分子 **IRE1** が **XPB1u** と呼ばれるタンパク質をコードする **mRNA(XPB1u mRNA)** から余分な配列 (イントロン) を切り取り、異常タンパク質駆除システムを起動させる **XPB1s mRNA** に変換する反応が知られていた(図 2)。我々の以前の研究で、**XPB1u mRNA** と小胞体にある **IRE1** が出会うメカニズムの解明に取り組んだ結果、**XPB1u mRNA** から合成される **XPB1u** タンパク質が **XPB1u mRNA** を小胞体に標的化するのに必要であることが明らかとなっていた (Mol. Cell 誌, 2009)。**XPB1u** タンパク質には小胞体への結合能力があることから、我々は図 3 に示すように、**XPB1u mRNA** は合成途上の **XPB1u** タンパク質を錨のように利用して小胞体から離れないようにしているのではないかと考えていた。しかし、タンパク質合成における伸長反応は一般的に素早い反応なので、合成途上のタンパク質と **mRNA** が繋がって存在する時間は非常に短く、図 3 の様なモデルは十分には受け入れられていなかった。

そこで我々は、**XPB1u** タンパク質の合成が一時的に停止するのではないかと考え、その検証を行ったところ、合成終了の直前でリボソーム停止反応が起こり、合成途上のタンパク質と **mRNA** が繋がった状態で安定に存在することを見出した。さらに、この停止反応が **XPB1u mRNA** の小胞体への集積を促進し、小胞体に異常タンパク質が蓄積した際には効率よくイントロンが切り取られて、異常タンパク質による細胞応答を引き起こせるようになることが明らかとなった。我々の研究成果は、異常タンパク質が蓄積した情報を素早く伝達する仕組みを明らかにしただけでなく、リボソーム停止反応が引き起こされれば、合成途上のタンパク質を用いて **mRNA** を細胞内の特定の場所に集積できる可能性を提示出来た点でも興味深い。

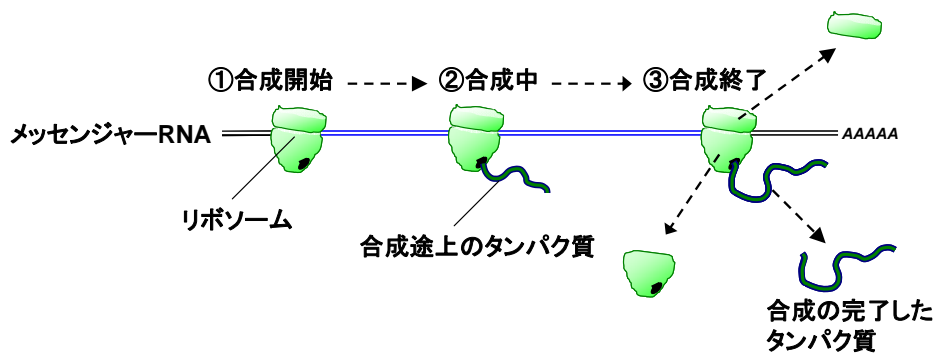


図1 リボソームによるタンパク質の合成過程

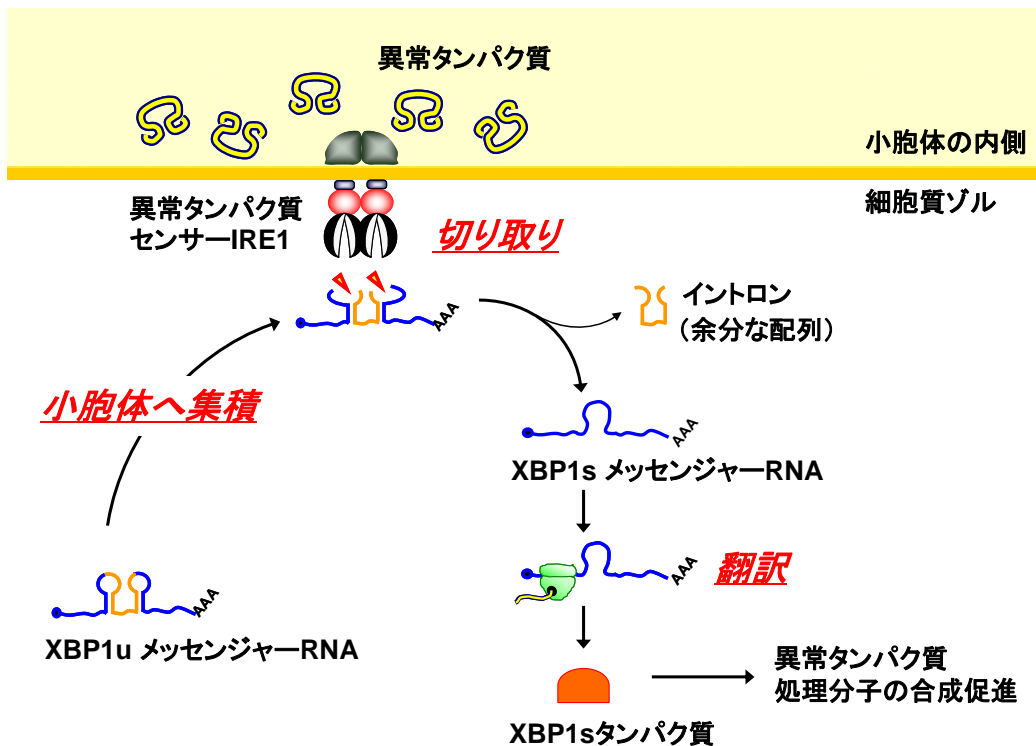


図2 XBP1u メッセンジャーRNA を介した異常タンパク質応答機構の模式図

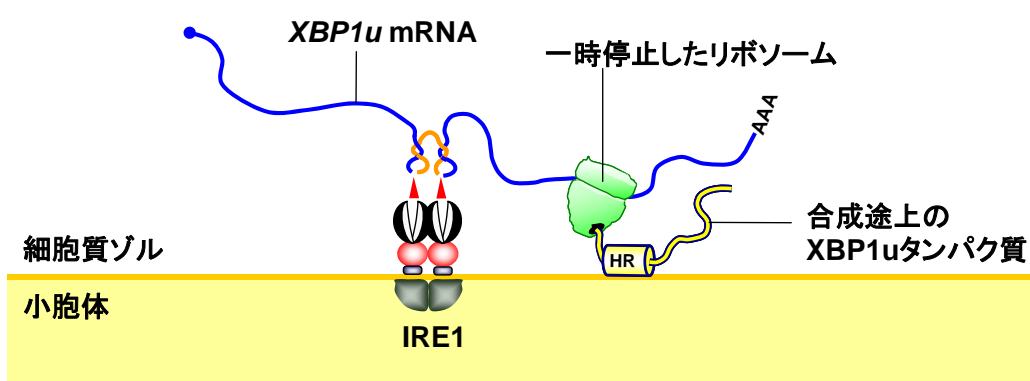


図3 XBP1u メッセンジャーRNA の小胞体膜局在化メカニズムの模式図。HR は XBP1u タンパク質に含まれる小胞体に結合する領域を示す。

#### 【補足説明】

1. 小胞体：細胞の中に張り巡らされた膜で覆われた小器官で、細胞の外で働く分泌タンパク質や細胞膜のタンパク質はここで折り畳まれて、目的地に輸送される。
2. メッセンジャーRNA：タンパク質を作るためのアミノ酸配列が書き込まれている。細胞の核内にある遺伝物質 DNA からコピーされて作られる一本鎖のリボ核酸。通常 mRNA と書き表す。
3. リボソーム：mRNA に書き込まれているアミノ酸配列情報に従って、アミノ酸を一つずつ付加してタンパク質を作る翻訳機械である。
4. 異常タンパク質：リボソーム上で合成されたタンパク質は、合成直後は一本のヒモであり、これが正しく折り畳まれ正しい立体構造をとって初めて生理機能をもつタンパク質となる。異常タンパク質とはこの折り畳みに失敗したタンパク質のことで、正常な機能を失っているだけでなくタンパク質同士が凝集を起こすと細胞に障害を与えることになる。