

平成25年 2月 4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

大腸粘膜を保護するムチン産生にストレス応答因子が重要な役割

～潰瘍性大腸炎と小胞体ストレス応答との接点が明らかに～

【概要】

動物の胃や腸の表面は、粘液という物質で覆われ、ちょうどキノコの一種「ナメコ」の表面のようにヌルヌルしている。このヌルヌルの主成分は糖が大量に結合したムチンと呼ばれるタンパク質で、胃や腸を外界からの刺激や細菌感染から守る役割をしている。奈良先端科学技術大学院大学（奈良先端大、学長 磯貝彰） バイオサイエンス研究科 動物細胞工学研究室の都留秋雄助教と河野憲二教授らは、英国ケンブリッジ大学 David Ron 博士、群馬大学岩脇隆夫博士らと共同研究を行い、このムチンを効率よく生産するために、IRE1 β （アイアールイーワンベータ）と名付けられた、細胞のストレスを感知するセンサー分子が重要な役割を果たしていることを世界で初めて明らかにした。この成果は、2月5日の週の米国科学アカデミー紀要 (*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*) 電子版に掲載される予定。基礎学問としての重要性に加えて、粘膜がただれる潰瘍性大腸炎などの消化器疾患の病因解明に役立つことも期待される。

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25年2月7日（木）14:00～（1時間程度）

<場所> 奈良先端科学技術大学院大学 附属図書館 マルチメディアホール（3階）

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 動物細胞工学研究室

教授 河野憲二

<ご連絡事項>

(1) 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。

(2) 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。

(3) 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 瀬戸克昭

TEL : 0743-72-5026 FAX : 0743-72-5011 E-mail : s-kikaku@ad.naist.jp

大腸粘膜を保護するムチン産生にストレス応答因子が重要な役割 ～潰瘍性大腸炎と小胞体ストレス応答との接点が明らかに～

【概要】

動物の胃や腸の表面は、粘液という物質で覆われ、ちょうどキノコ的一种「ナメコ」の表面のようにヌルヌルしている。このヌルヌルの主成分は糖が大量に結合したムチンと呼ばれるタンパク質で、胃や腸を外界からの刺激や細菌感染から守る役割をしている(図1)。奈良先端科学技術大学院大学(奈良先端大、学長 磯貝彰) バイオサイエンス研究科 動物細胞工学研究室の都留秋雄助教と河野憲二教授らは、英国ケンブリッジ大学 David Ron 博士、群馬大学岩脇隆夫博士らと共同研究を行い、このムチンを効率よく生産するために、IRE1 β (アイアールイーワンベータ) と名付けられた、細胞のストレスを感知するセンサー分子が重要な役割を果たしていることを世界で初めて明らかにした。この成果は、2月5日の週の米国科学アカデミー紀要(*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*) 電子版に掲載される予定。基礎学問としての重要性に加えて、粘膜がただれる潰瘍性大腸炎などの消化器疾患の病因解明に役立つことも期待される。

一般に分泌タンパク質は合成された後、機能を発揮できるようになるために、小胞体とよばれる細胞内小器官で適切に折り畳まれる必要がある。IRE1 β は、その折り畳みがうまくいくように監視する役割をするタンパク質と考えられていたが、消化管のどの細胞で発現し実際どのような役割を果たしているのかについては、全くわかっていなかった。河野教授らは、IRE1 β が胃や腸のムチンを産生する杯(さかずき)細胞で特異的に発現していることを明らかにするとともに、IRE1 β が欠損しているマウスの杯細胞では、小胞体内に折り畳みに失敗した不良品のムチン前駆体が大量に蓄積し小胞体が超肥大化していることを見出した(この状態は小胞体にとり大きな負荷となるので小胞体ストレスと呼ばれている)(図2)。さらに詳しく調べたところ、IRE1 β がムチン合成の指令書であるメッセンジャーRNA量を適切に減らすことで、タンパク質の合成速度が折り畳み処理速度の範囲内に治まり、その結果、効率的な生産が可能となることを明らかとした。

ムチンの役割は物理的損傷や細菌感染などから消化管を保護することであり、その質や量の低下は潰瘍性大腸炎や癌を誘発することが知られている。一方、IRE1 β を持たないように操作した遺伝子改変マウスは、潰瘍性大腸炎を誘発する薬剤に対する耐性が低く、病気が発症しやすいことが報告されていた。今回の研究から、IRE1 β の無いマウスでは、過剰なムチンが合成されるため、折り畳み処理が滞り、結果的に消化管表面を覆うためのムチンが不足し、潰瘍性大腸炎になりやすい状態に陥ってしまうのではないかと考えられた。このことは、ムチンの生産に関わるIRE1 β に異常をもつ人は、これらの病気にかかりやすい可能性があることを示唆しており、潰瘍性大腸炎の病因解明のためには、IRE1 β についても考慮する必要があることを示している。

【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 動物細胞工学研究室

氏名 河野 憲二

TEL 0743-72-5640

FAX 0743-72-5649

E-mail kkouno@bs.naist.jp

【解説】

【研究背景】

我々の消化管内には、摂取した食物や腸内細菌が存在している。そのため消化管の表面は粘液で保護されている。この粘液の主成分はムチンと呼ばれる物質である。ムチンは非常に多くの糖が結合したタンパク質（糖タンパク質）であり、これが不足すると、種々の腸疾患の発症につながる事が知られていた。一方、IRE1 β というタンパク質を作れないように操作した遺伝子改変マウスは、潰瘍性大腸炎を誘導する薬剤に対する感受性が高くなっていた。しかし、何故IRE1 β がないと潰瘍性大腸炎になりやすくなるのか？そもそもIRE1 β がどの細胞にあるのか全く判っていなかった。

【結果】

大腸では、ムチンは粘膜に存在する杯細胞によって作られ、分泌されている（図1）。まず、核にあるDNAからムチンタンパク質の設計図がメッセンジャーRNAにコピーされる。杯細胞はムチン生産に特化した細胞なので、作られるムチン・メッセンジャーRNAの量は膨大である。そのメッセンジャーRNAをもとに大量のムチンが作られ、小胞体という場所で形が整えられる。その後、ゴルジ体という場所に移され、糖が結合して完成型となる。

河野教授らは、IRE1 β がどこにあるか電子顕微鏡を用いて調べた。IRE1 β は腸全体に分布しているわけではなく、まさにこの杯細胞の小胞体にあることがわかった。IRE1 β は小胞体の状況をモニターするストレスセンサーであり、必要とあれば、メッセンジャーRNAを分解する機能を持っている。電子顕微鏡による観察や、分子生物学や生化学といった種々の手法によって解析したところ、人為的にIRE1 β を無くした杯細胞では、ムチン・メッセンジャーRNAが分解されず、不良品のムチン前駆体が小胞体に大量に溜まり小胞体が超肥大化し、小胞体ストレス状態にあることがわかった（図2）。このことは、杯細胞は基本的にムチン・メッセンジャーRNAを作りすぎる傾向が有り、その全てから合成されたムチンが小胞体に入ると、折り畳み処理の工程が破綻し、不良品が蓄積してしまうからではないかと考えられた。IRE1 β があると、小胞体内に不良品タンパク質が溜まりかけたときに働きはじめ、メッセンジャーRNAの量を適切に減らすため、小胞体の処理能力を超えるタンパク質が流入し続けることはなく、結果的に生産ラインがスムーズに流れて収量が増加すると考えられる。このIRE1 β による調節のポイントは、メッセンジャーRNAの量を0にするのではなく、少し量を減らし、タンパク質の合成量が小胞体の処理能力に見合う量になるように調整するということである。

【意義】

今回得られた結果は、細胞のタンパク質生産の新たな調節機構、または効率化の重要性を示している。すなわち効率化がうまく行かないと結果的にタンパク質の生産量が減少し、重篤な疾患を引き起こす危険因子になる。

潰瘍性大腸炎は厚生労働省の難病指定を受けている疾患であり、その発症原因も十分解明されているとは言えない。今回、IRE1 β が腸の保護に働く粘液の効率的生産に重要な働きをしていることがわかったことは、この疾患の原因解明に新たな一石を投じるものである。遺伝的にIRE1 β を持たないマウスも成体にまで成長することがわかっており、人の場合も同様である可能性は高い。したがって遺伝子診断をすると、潰瘍性大腸炎を発症した人の中にIRE1 β 遺伝子に欠陥をもつ人が含まれており、それが発症の原因のひとつとなる可能性がある。

図1 マウス大腸の断面

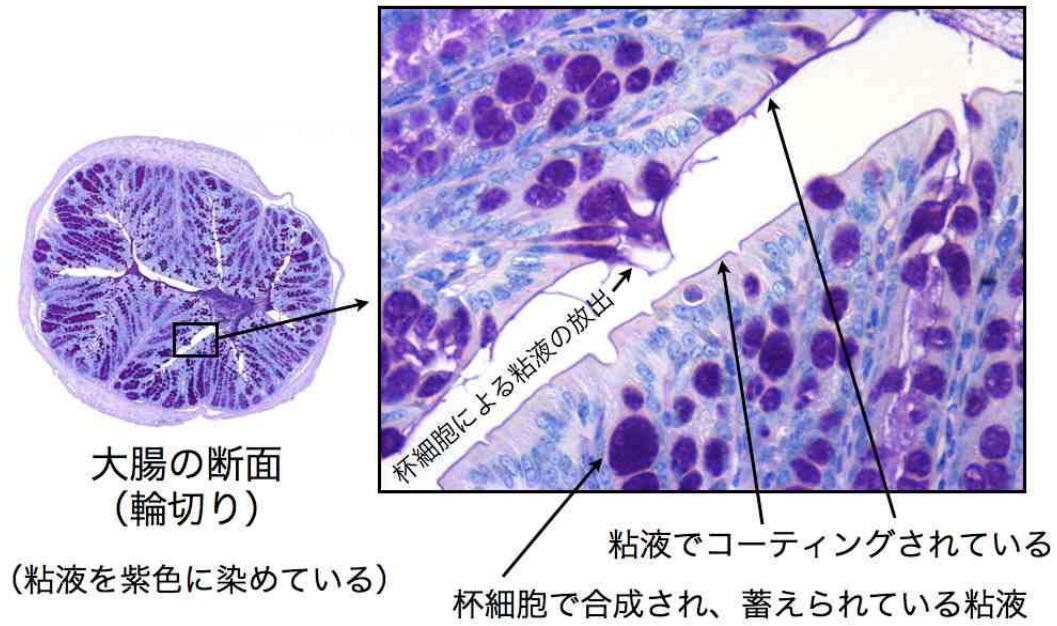
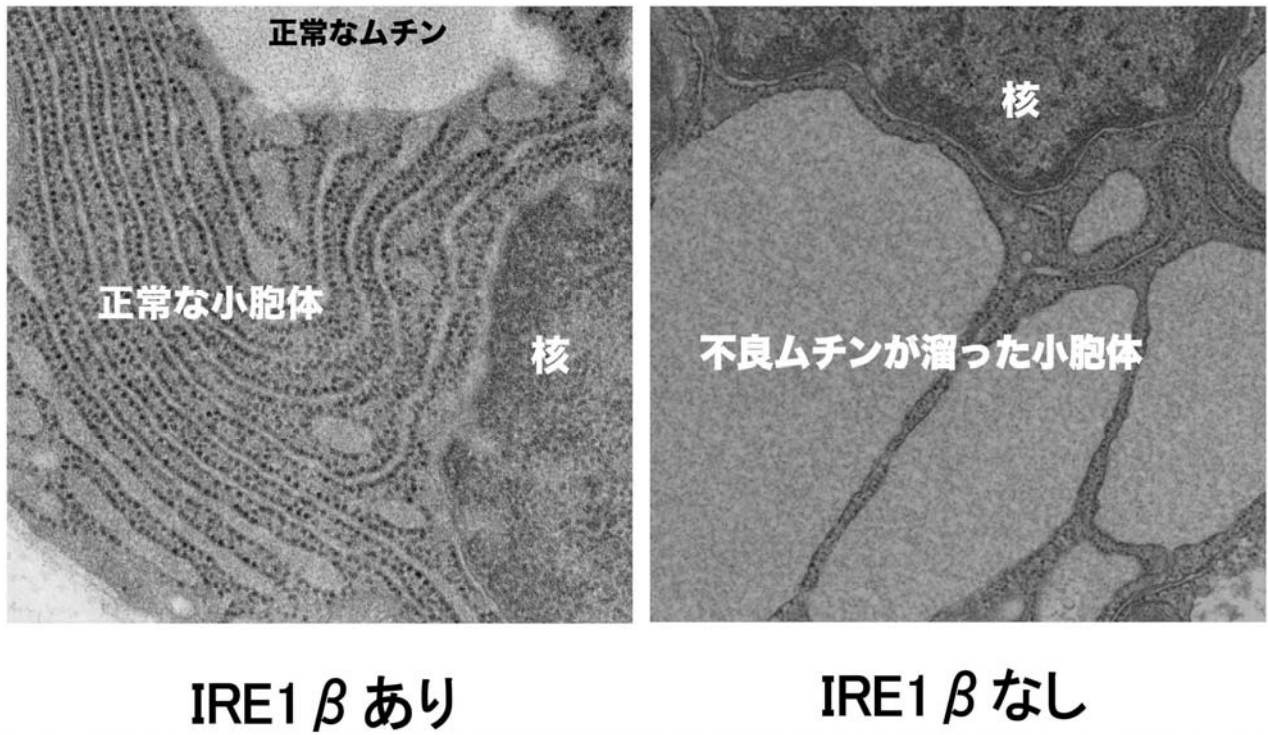


図2 杯細胞の電顕写真



【補足説明】

- 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。
- 小胞体ストレス： 合成された分泌タンパク質は小胞体内でシャペロンと呼ばれるタンパク質群の助けを借りて通常は適切に折り畳まれるが、折り畳み許容量を超えたタンパク質が流入してきた場合には、折り畳み不全の構造異常タンパク質が小胞体内に蓄積することが知られている。この状態を小胞体ストレスと呼んでいる。
- 小胞体ストレス応答： 小胞体ストレスは細胞にとり有害なので、細胞はストレスを解消するために構造異常タンパク質量を減らすために小胞体シャペロン遺伝子の転写レベルでの誘導などの細胞応答をする。この小胞体ストレスを軽減するための細胞応答を小胞体ストレス応答という。
- 小胞体ストレスセンサー： 小胞体に構造異常タンパク質が溜ったことを感知するためのセンサー。小胞体膜貫通タンパク質であり、小胞体内の異常を感知するとサイトゾルや核にストレス軽減のためのシグナルを出す。IRE1 は真核生物に進化的に保存されているセンサーで、哺乳動物には IRE1 α と IRE1 β の2種類があり、IRE1 α は XBP1 mRNA の特殊スプライシングに関わっていることが明らかとなっているが、IRE1 β の機能についてはよくわかっていなかった。