

解禁時間（テレビ、ラジオ、インターネット）：平成21年4月24日（金）午前2時
（新聞）：平成21年4月24日（金）付朝刊

平成21年 4月15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

異常タンパク質を効率良く処理する仕組みを解明 糖尿病、アルツハイマー病など病気の治療薬開発に期待

【概要】

細胞の中で、変形した異常タンパク質が蓄積した場合、異常タンパク質を修復したり、分解したりして処理するシステムが駆動し、その毒性から細胞を守っている。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河野憲二教授と柳谷耕太大学院生（現博士研究員）は、異常タンパク質の蓄積に応じて、この処理システムを効率よく駆動させる仕組みを明らかにした。異常タンパク質の蓄積は、糖尿病やアルツハイマー病など多くの病気の誘因になるものであり、異常タンパク質処理システムを効率よく駆動する仕組みを明らかにする今回の研究は、これら疾患の病因解明や治療にも貢献できると期待される。この成果は平成21年4月24日付けの米国科学誌Molecular Cell (Cell Press) に掲載される（プレス解禁日：日本時間平成21年4月24日（金）午前2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21年4月21日（火） 14時～（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4月24日（金）午前2時（日本時間）となっておりますので、取り扱いにはご注意願います。
- (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 藤里尚宏（ふじさと ひさひろ）

TEL 0743-72-5026

FAX 0743-72-5011

E-mail: s-kikaku@ad.naist.jp

異常タンパク質を効率良く処理する仕組みを解明 糖尿病、アルツハイマー病など病気の治療薬開発に期待

【概要】

細胞の中で、変形した異常タンパク質が蓄積した場合、異常タンパク質を修復したり、分解したりして処理するシステムが駆動し、その毒性から細胞を守っている。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河野憲二教授と柳谷耕太大学院生（現博士研究員）は、異常タンパク質の蓄積に応じて、この処理システムを効率よく駆動させる仕組みを明らかにした。異常タンパク質の蓄積は、糖尿病やアルツハイマー病など多くの病気の誘因になるものであり、異常タンパク質処理システムを効率よく駆動する仕組みを明らかにする今回の研究は、これら疾患の病因解明や治療にも貢献できると期待される。この成果は平成21年4月24日付けの米国科学誌Molecular Cell (Cell Press) に掲載される（プレス解禁日：日本時間平成21年4月24日（金）午前2時）。

すべてのタンパク質は多数のアミノ酸が連なったひも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分泌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。この様な異常事態に応じて、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（図1参照）。

これまで、異常タンパク質応答（小胞体ストレス応答とも呼ばれる）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を感知するセンサー分子（IRE1）が、XBP1 と呼ばれる遺伝子のメッセンジャーRNA から余分な配列（イントロン）を切り取り、完成型のメッセンジャーRNA を作り出す反応が知られていた。完成型のメッセンジャーRNA ができれば、機能をもつ転写因子XBP1 が合成され、細胞は異常タンパク質の修復や分解を行うシステムを駆動することができる。しかし、センサーとメッセンジャーRNA 両者がどの様に出会うかについては今まで全く明らかになっていなかった。

河野教授と柳谷院生は、XBP1 メッセンジャーRNA と小胞体にあるセンサーIRE1 が出会うメカニズムの解明に取り組んだ結果、イントロンを除去される前のメッセンジャーRNA（XBP1 前駆体メッセンジャーRNA）から合成されるタンパク質を錨のように利用して、自身のメッセンジャーRNA を小胞体から離れないようにしていることが分かった（図2参照）。さらに、XBP1 前駆体メッセンジャーRNA が小胞体上に留まることで IRE1 が感知した異常タンパク質蓄積という情報を効率よく伝え、異常タンパク質処理システムを効率良く駆動することが明らかとなった。

この発見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、メッセンジャーRNA の新たな局在化機構を見出した点でも興味深い。

【本研究内容についてコメント出来る方】

- 1 京都大学教授 再生医科学研究所 永田和宏
TEL 075-751-3848
E-mail nagata@frontier.kyoto-u.ac.jp
- 2 京都大学名誉教授、京都産業大学教授 伊藤維昭
TEL 075-751-3995
E-mail Koreaki.Ito@ky5.ecs.kyoto-u.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, 0743-72-5642 FAX 0743-72-5649
E-mail kkouno@bs.naist.jp

【解説】

[説明]

タンパク質はアミノ酸が連なった一本のひもとして合成され、最終的に正しい形に折り畳まれて機能を持つようになる。熱ストレスや糖飢餓やウイルス感染などの環境ストレスに細胞が晒されると、折り畳みが不完全な異常タンパク質が細胞に蓄積することが知られている。異常タンパク質の蓄積は細胞に強い毒性を示し、最終的には細胞を死に至らしめる。このような状態に陥るのを防ぐために、細胞は蓄積した異常タンパク質を感知し処理するシステムを駆動させて、危機を乗り越える。

細胞外に分泌されるタンパク質は小胞体と呼ばれる細胞小器官の内部で折り畳まれ、成熟する。小胞体においても、異常タンパク質の蓄積を感知し、これらの異常タンパク質を処理するシステムを駆動する情報伝達機構が存在する。異常タンパク質が蓄積すると、小胞体膜上の異常タンパク質センサー (IRE1) が活性化し、細胞質で XBP1 前駆体メッセンジャーRNA のイントロンを取り除いて成熟させる (この過程を細胞質スプライシングと呼んでいる)。成熟した XBP1 メッセンジャーRNA からは機能的な転写因子が合成されて、小胞体の異常タンパク質処理に関わる分子の合成を促進して、異常タンパク質による毒性から細胞を守る。これまで、IRE1 が XBP1 前駆体メッセンジャーRNA をスプライシングすることは分かっていたが、細胞質を漂っているように予想される XBP1 前駆体メッセンジャーRNA が小胞体膜上の IRE1 とどの様に出会うのかについては全く明らかとされていなかった。

[実験方法と結果]

河野教授と柳谷院生は、まず、XBP1 前駆体メッセンジャーRNA が細胞内で存在する場所に着目した。生化学的手法で細胞質成分と小胞体膜成分を分離し、XBP1 前駆体メッセンジャーRNA がどちらの成分に含まれるかを調べたところ、小胞体膜上に存在することが分かった。つまり、前駆体メッセンジャーRNA は積極的に小胞体膜に留まっているということである。IRE1 は小胞体膜に存在するので、両者は効率よく出会えることが予想される。この考えを支持するように、XBP1 前駆体メッセンジャーRNA から合成されたタンパク質は小胞体膜に結合する性質を持つこと、逆にそのタンパ

ク質を合成できないようにすると、メッセンジャーRNA は小胞体膜上に留まらなくなる、がわかった。これらの結果と、メッセンジャーRNA からタンパク質が合成される際に両者が一時的に繋がった状態で存在すること（図2参照）を考慮し、XBP1 前駆体メッセンジャーRNA はこの時に自身が作るタンパク質を錨のように利用して小胞体膜上に留まっていると結論した。さらに、XBP1 前駆体メッセンジャーRNA は積極的に膜に留まることで IRE1 が発する命令を効率よく伝え、小胞体に蓄積した異常タンパク質を処理するシステムを効率よく駆動することが明らかとなった（図1）。

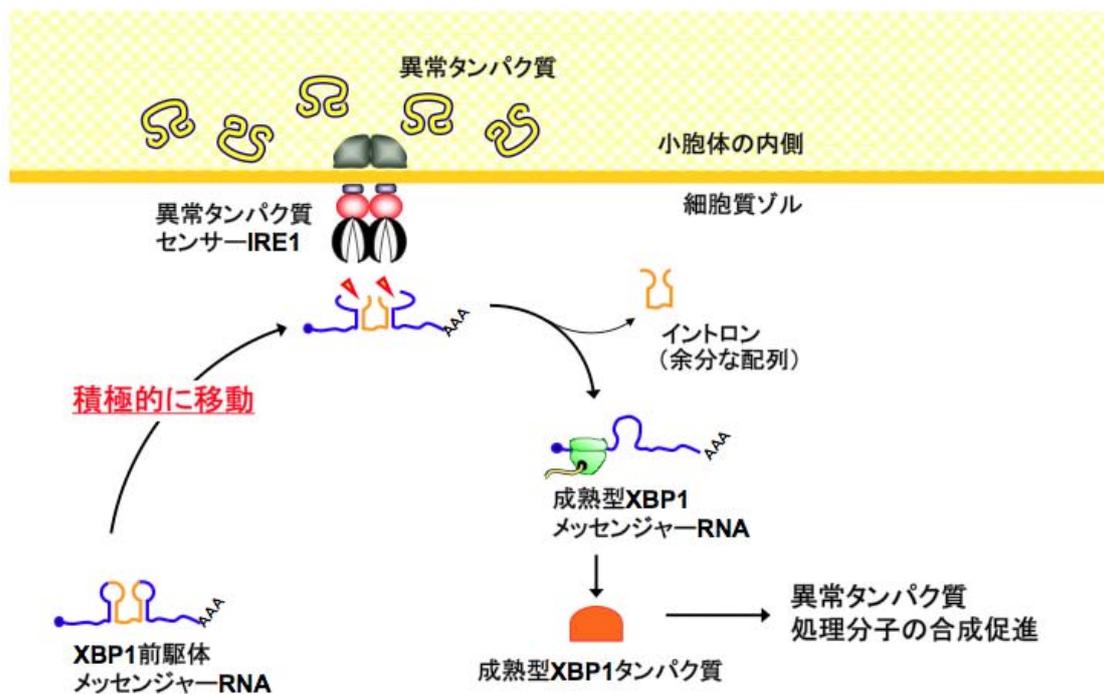


図1
XBP1 前駆体メッセンジャーRNA の小胞体膜局在化メカニズムの模式図

[本研究の意義]

これまで、メッセンジャーRNA がある場所に局在化する場合、そのメッセンジャーRNA から作られるタンパク質をその場所に局在化させるのが目的であると考えられてきた。本研究では、むしろメッセンジャーRNA をある場所に局在化させるために、タンパク質を利用するといった新しい概念のメッセンジャーRNA 局在化を見出すことができた。

異常タンパク質の蓄積は、アルツハイマー病、ポリグルタミン病、糖尿病などの原因となると考えられていることから、本研究で見出した異常タンパク質の処理を効率化する仕組みをさらに研究することで、これらの疾病の治療薬開発に寄与する可能性がある。

【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、分泌タンパク質や膜タンパク質はここで合成され折り畳まれて、目的地に輸送される。

- メッセージRNA: DNAの遺伝情報をコピーし、タンパク質を作る場へと情報を伝えるRNA。伝令RNAとも呼ばれている。
- スプライシング: DNAからメッセージRNAが作られるさいに、タンパク質情報が書き込まれていない不要な部分(イントロン)だけを取り除くプロセスで、通常核内で行われる。今回発表する細胞質スプライシングは前者とは異なる機構で起こる特殊なもので、一度作製されたメッセージRNAがストレスに呼応してさらに細胞質でプロセスされる過程をいう。
- 転写因子: DNAに働きかけ、遺伝情報のメッセージRNAへの転写を促進あるいは抑制する因子

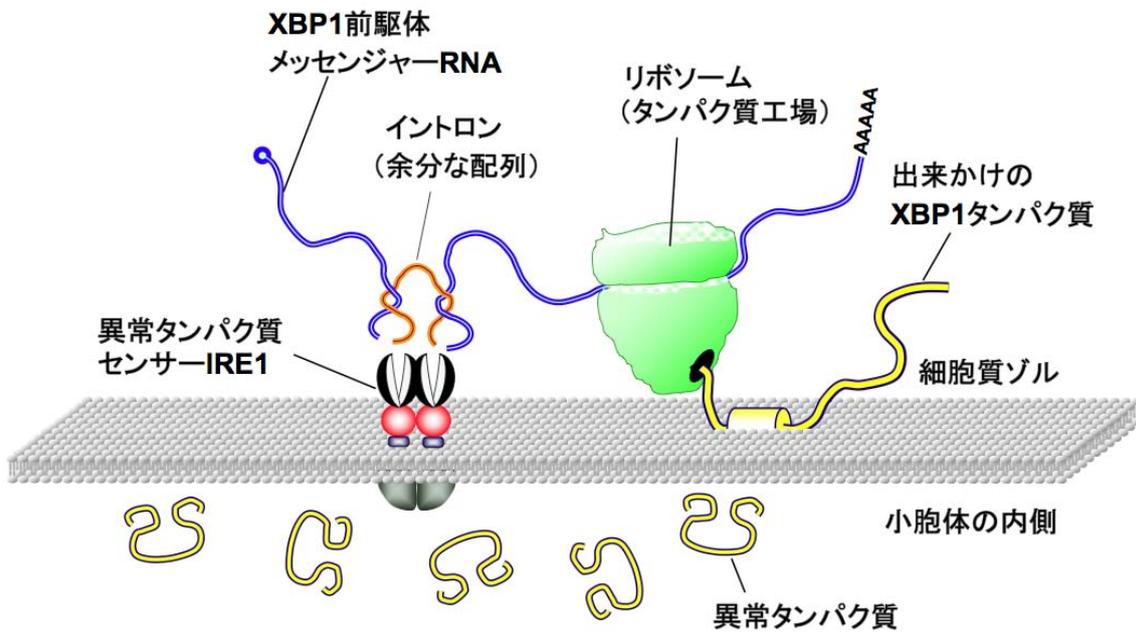


図2
XBP1 前駆体メッセンジャーRNA のスプライシング反応の模式図