

センサー型転写因子とセンサー型 RNase による 生体防御ネットワークの解明

吉田 秀郎

1. 研究のねらい

分泌蛋白質や膜蛋白質の合成が行われる小胞体では、合成された蛋白質の厳しい品質管理が行われている。合成の途上で異常蛋白質が生じると、小胞体膜上に存在する2つのセンサー分子：膜貫通型転写因子 ATF6 と膜貫通型 RNase IRE1 が活性化され、その結果小胞体シャペロン遺伝子（異常蛋白質の構造を修正する）や ERAD 関連遺伝子（異常蛋白質の分解を促進する）の発現が誘導されて異常蛋白質が処理される。老化によってこの品質管理機能（小胞体ストレス応答）が低下すると、異常蛋白質が蓄積し、アルツハイマー病やパーキンソン病などの脳神経系疾患を引き起こす。

私はこの2つのセンサー分子がいかにして活性化されて小胞体シャペロンや ERAD 関連遺伝子の転写誘導を行うのか、その分子機構を明らかにすることを目指して研究を開始した。

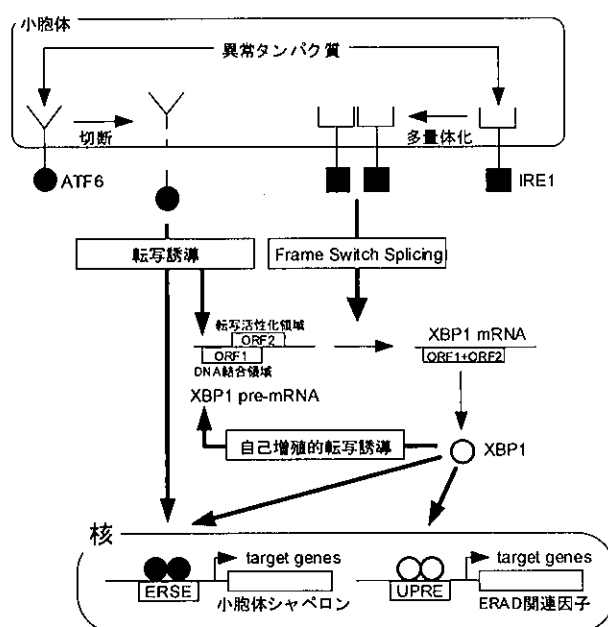
2. 研究成果と考察

さきがけ研究を開始するまでに小胞体ストレス応答の重要な因子をいくつか同定していたが、小胞体ストレス応答の分子機構をまだ不完全な形でしか明らかにできていなかった。特に、異常蛋白質の分解に関与する ERAD 関連遺伝子の転写誘導がどのような機構によって制御されているのかについては全くわかっていなかった。

さきがけ研究の結果、高等動物の小胞体ストレス応答の基本構造をついに明らかにすることができた（図参照）。小胞体シャペロン遺伝子と ERAD 関連遺伝子の転写誘導は異なる機構で制御されており、小胞体シャペロン遺伝子の転写誘導は ATF6 経路と IRE1 経路の両方によって制御されているが、ERAD 関連遺伝子の転写誘導は IRE1 経路のみによって制御されていることを明らかにした。また、ATF6 経路と IRE1 経路は時間的に使い分けられており、ATF6 経路の方が IRE1 経路よりも早く働き始めることも見出した。これらのことから、高等動物の小胞体ストレス応答機構は二段階の応答からなっており、小胞体ストレス応答の初期においてはまず ATF6 経路によって小胞体シャペロンの発現が誘導されて異常蛋白質を修復しようとするが、それでも小胞体ストレスが解消しない場合には IRE1 経路によって小胞体シャペロンに加えて ERAD 関連因子の発現も誘導されて修復できない異常蛋白質の分解処理も始まる

ことが明らかとなった。

今後は、研究の過程で発見したフレームスイッチスプライシング（従来知られている mRNA スプライシングとは異なる新規のスプライシング機構）について更に解析を進めるとともに、ゴルジ体に蓄積した異常蛋白質の処理システム（ゴルジ体ストレス応答）を解析することによって、分泌経路で機能している生体防御機構の全体像を明らかにしようと考えている。



3. 成果リスト

論文

1. Yoshida, H., Matsui, T., Hosokawa, N., Kaufman, R. J., Nagata, K. and Mori, K. : A Time-Dependent Phase Shift in the Mammalian Unfolded Protein response. **Dev. Cell.** 4: 265-271, 2003
2. Kumar, R., Krause, G. S., Yoshida, H., Mori, K. and DeGracia, D. J. : Dysfunction of the unfolded protein response during global brain ischemia and reperfusion. **J. Cereb. Blood Flow Metab.** 23: 462-471 (2003)
3. Okada, T., Haze, K., Nadanaka, S., Yoshida, H., Seidah, N. G., Hirano, Y., Sato, R., Negishi, M., and Mori, K. : A serine protease inhibitor prevents endoplasmic reticulum stress-induced cleavage but not transport of the membrane-bound transcription factor ATF6. **J. Biol. Chem.** 278: 31024-31032, 2003

4. Nadanaka, S., Yoshida, H., Kano, F., Murata, M. and Mori, K. : Activation of mammalian unfolded protein response is compatible with the quality control system operating in the endoplasmic reticulum. **Mol. Biol. Cell** 15: 2537-2548, 2004.
5. Nozaki, J., Kubota, H., Yoshida, H., Naitoh, M., Goji, J., Yoshinaga, T., Mori, K., Koizumi, A. and Nagata, K. : The endoplasmic reticulum stress response is stimulated through the continuous activation of transcription factors ATF6 and XBP1 in *Ins2+/Akita*. **Genes Cells** 9: 261-270, 2004
6. Khan, M., M., Nomura, T., Chiba, T., Tanaka, K., Yoshida, H., Mori, K. and Ishii, S.: The fusion oncoprotein PML-RAR induces endoplasmic reticulum-associated degradation of N-CoR and ES stress. **J. Biol. Chem.** 279: 11814-11824, 2004
7. Romero-Ramirez, L., Cao, H., Nelson, D., Hammond, E., Lee, A. H., Yoshida, H., Mori, K., Glimcher, L., H., Denko, N., C. and Giaccia, A. : XBP1 is essential for survival under hypoxic conditions and is required for tumor growth **Cancer Res.** 64: 5943-5947, 2004
8. Yamamoto, K., Yoshida, H., Kokame, K., Kaufman, R. J. and Mori, K.: Differential contributions of ATF6 and XBP1 in activating endoplasmic reticulum stress-responsive *cis*-acting elements ERSE, UPRE and ERSE-II. **J. Biochem.** (in press)

総説

9. 吉田秀郎、森和俊 : Unfolded Protein Response を制御する遺伝子群。 **遺伝子医学** 第 6 巻 130-134, 2002
10. 吉田秀郎、森和俊 : スプライソーム非依存型 mRNA スプライシングの高等動物基質の発見。 **細胞工学** 第 2 巻 302-303, 2002
11. 森和俊、吉田秀郎 : フレームスイッチ型スプライシング—新しいタンパク質の活性制御機構。 **実験医学** 第 20 巻 1000-1004, 2002
12. 吉田秀郎 : 小胞体ストレスに対する多段階の防御戦略。 **蛋白質・核酸・酵素** 第 48 巻 1248-1255, 2003
13. 吉田秀郎 : 小胞体ストレス応答の分子生物学。 **生化学** 第 76 巻 617-630, 2004

招待講演

14. 吉田秀郎、松居利江、山本晃、岡田徹也、森和俊：XBP1 is a UPR-specific transcription factor conserved in metazoan cells. FASEB Conference (2002, USA)
15. 吉田秀郎：高等動物の小胞体ストレス応答分子機構の解析。 2002 年度長期派遣研究者研究交歓会（大阪、2002 年）
16. 吉田秀郎、松居利江、細川暢子、永田和宏、森和俊：哺乳動物小胞体ストレス応答に関する IRE1-XBP1 経路の解析。 第 56 回日本細胞生物学会（大津、2003 年）
17. 吉田秀郎：高等動物の小胞体ストレス応答の分子機構。 第 76 回日本生化学会大会（横浜、2003 年）
18. 吉田秀郎：膜貫通型転写因子と膜貫通型 RNase による転写制御ネットワーク。 第 6 回細胞性粘菌研究会（東京、2004 年）

受賞

平成 15 年度日本生化学会奨励賞