



## Science Plaza

## 教科書で学ぶ「小胞体」の向こう側への誘い (Part 3)

京都大学大学院理学研究科 教授  
森 和俊

Part 2では、単細胞生物である出芽酵母の小胞体ストレス応答を解説した。小胞体ストレスセンサー Ire1 (アイアールイーワン) が小胞体に構造異常タンパク質が蓄積したことを感知すると、核内で働く転写因子 Hac1 (ハックワン) に情報が伝達され、小胞体シャペロン群が転写誘導されて小胞体の高次構造形成能力が強化されるとともに、構造異常タンパク質の分解に関わる因子群も転写誘導されて小胞体ストレスが解消されていく (図1, 最上段の酵母の対応)。

Part 3では、この小胞体ストレス応答が生物の進化とともにどのように変化していったかを解説する。Ire1 は全ての真核生物に存在する (「よく保存されている」と表現する) ことがわかったが、進化とともに小胞体ストレスセンサーの数が増えいき、小胞体ストレスへの対応がより巧妙になっていったことが明らかにされている。さらに、小胞体ストレス応答の生理的意義 (小胞体ストレス応答が我々の体の成立にどう役立っているか) と病気との関連を解説したい。

## 1. 多細胞生物化

図2の中央に、生物の進化の道筋を樹に見立てた系統樹を描いた。単細胞生物は多細胞生物へと進化した。ヒトは多細胞真核生物である。分子生物学は研究材料として、まず単細胞原核生物である大腸菌を用い、次に単細胞真核生物である出芽酵母を用いて発展した。研究者はやがて多細胞生物を研究材料としたいと考えて種々検討した結果、土壌に住む線虫が選ばれた。体長1 mm ほどだが、約1,000個の細胞からなり、咽頭や腸などの消化器官 (実験室では大腸菌をエサとして与える)、体を動かす (這う) のに必要な筋肉、神経系、生殖細胞を持っており、我々にずっと近い。ちなみに、線虫を分子生物学の研究材料として確立・発展させた3人の研究者には2002年ノーベル生理学医学賞が授与されている。

線虫の小胞体ストレス応答を解析した結果、小胞体ストレスセンサーが Ire1 と Perk (「パーク」と読む) の2つになっていることがわかり (図2, 左下)、Ire1 から情報を伝達される転写因子が Xbp1 (「エックスビーピーワン」と読む) に変わっていた。Hac1

## Contents

## Science Plaza

## 教科書で学ぶ「小胞体」の向こう側への誘い (Part 3)

京都大学大学院理学研究科 教授 森 和俊 1

## 抗菌ペプチド ～生体防御から新しい治療へ～

京都大学大学院薬学研究科 教授 松崎 勝巳 6

## Topics

## 小惑星探査機「はやぶさ2」の地球帰還とその後の展開

宇宙航空研究開発機構 宇宙科学研究所 吉川 真 10

## 二次電池の指導について

上宮太子高等学校 卜部 吉庸 14

## 高校生へ私が選んだ1冊の本

温暖化で日本の海に何が起こるのか  
水面下で変わりゆく海の生態系 24

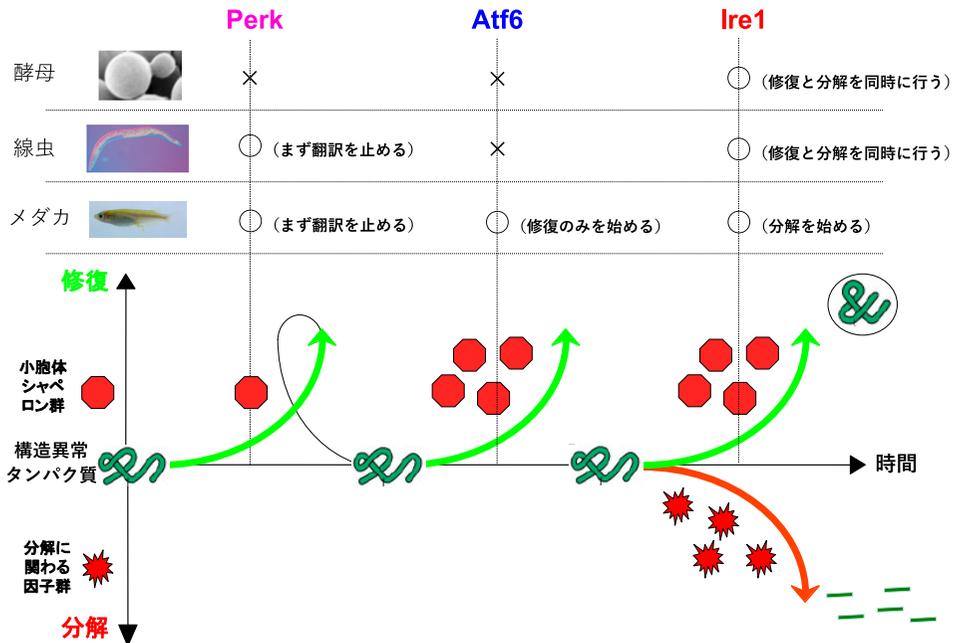


図1 小胞体ストレスへの対処法の進化

酵母には Ire1 経路のみが存在し、修復と分解を同時に行うことで対応している。線虫には Ire1 経路と Perk 経路が存在し、まず Perk 経路により翻訳を止め、次に Ire1 経路により修復と分解を同時に行うことで対応している。メダカには Ire1 経路、Perk 経路、Atf6 経路が存在し、まず Perk 経路により翻訳を止め、次に Atf6 経路により修復を始め、さらに Ire1 経路により分解を始めると対応している。

が Xbp1 に変わった理由はわかっていないが、Xbp1 により小胞体シャペロン群と分解に関わる因子群が共に転写誘導されることは同じである (図1, 2段目の線虫の対応)。

一方、Perk が小胞体ストレスを感知すると、リボソームに働きかけて翻訳が抑制されることがわかった (高校では習わないリン酸化という短時間で効果を現す情報伝達が使われている)。小胞体では、Part 1 で解説したように、分泌経路に進むタンパク質が高次構造を形成する。小胞体ストレス下で高次構造形成がうまくいっていない時に、タンパク質を作り続けて小胞体にタンパク質を送り込み続けると益々状況が悪化する。そこで、Perk というセンサーを使って一旦翻訳を止めて小胞体の負担を軽減し、既存の小胞体シャペロン群が修復に取り組むのである。それでも構造異常タンパク質が存在していれば、この翻訳停止は長続きしないようになっており、その後、転写誘導された小胞体シャペロン群と分解に関わる因子群が翻訳されて小胞体ストレスが解消されていく。すなわち、Perk→Ire1 とタスキを渡しながらか小胞体ストレスに

対応している (図1, 2段目の線虫の対応)。

出芽酵母では、センサーが Ire1 のみであるので、小胞体ストレス下でもタンパク質を作り続けるが、小胞体シャペロン群と分解に関わる因子群を多量に転写誘導して小胞体ストレスに対処している。酵母のような単細胞生物であれば、小胞体ストレスを生じさせるような嫌な環境から逃げ出すことができるかもしれないが、線虫のような多細胞生物では、前記のように、臓器が生じているので逃げ出すことができないため、小胞体ストレスセンサーを1つ増やして (Perk)、より賢く対応するようになったのであろう。

## 2. 脊椎動物化

無脊椎動物は、脊椎動物へ進化した。小型魚類 (背骨をもつ) であるメダカの小胞体ストレス応答を解析したところ、小胞体ストレスセンサーが Ire1, Perk, Atf6 (「エイティエフシックス」と読む) の3つになっていることがわかった (図2, 左上)。Atf6 は Ire1→Xbp1 経路とは異なる仕組みで標的遺伝子の転写を誘導する。すなわち、脊椎動物になると2つの経

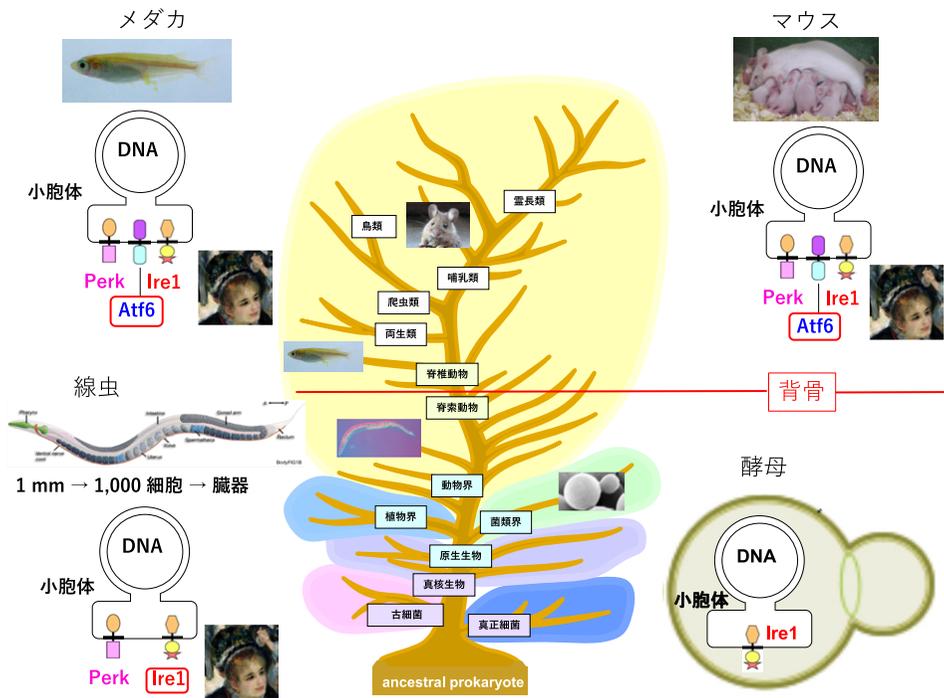


図2 小胞体ストレスセンサーの進化

生物の進化を表す系統樹(中央)とともに、酵母・線虫・メダカ・マウスの小胞体ストレスセンサーを模式的に描いている。Part2と同様に、「ムーラン・ド・ラ・ギャレットの舞踏会」の中央に描かれている年配の婦人を用いてシャペロンを表現している。四角で囲っているセンサーが小胞体シャペロン群の転写誘導を担う。

路により転写誘導がなされるが、Atf6経路の方がIre1→Xbp1経路よりも早く標的遺伝子を転写誘導できるという特徴をもつ。

標的遺伝子を調べると、小胞体シャペロン群はAtf6経路により、分解に関わる因子群はIre1→Xbp1経路により転写誘導されることがわかり、分業体制が確立していた。脊椎動物になると、小胞体ストレスに対して速やかに小胞体シャペロン群を転写誘導して対処する必要に迫られたと考えられているが、証明はされていない(図1, 3段目のメダカの対応)。

3つの特徴的な小胞体ストレスセンサーとそれらの効果を、3人の著名な戦国武将の性格を表した(鳴かぬなら、…ホトトギス)風にとまとめると、タンパク質が高次構造形成をしないなら(巻かぬなら…),

- Perk (家康風) → 翻訳抑制 (巻くまで待とう)
- Atf6 (秀吉風) → 修復に関わる小胞体シャペロン群の転写誘導 (巻かせて見せよう)
- Ire1 (信長風) → 分解に関わる因子群の転写誘導

(殺してしまえ)

となる。そしてこの順番に対応を時間依存的に変えていくことで、せっかくだくさんのエネルギーを使って作ったタンパク質を、すぐに壊すことなく最大限活用することができる(図1, 下半分)。

### 3. 哺乳動物化

脊椎動物は哺乳動物へと進化した。マウスの小胞体ストレス応答を解析した結果、メダカ同様に、小胞体ストレスセンサーはIre1, Perk, Atf6の3つであった(図2, 右上)。標的遺伝子を調べると、小胞体シャペロン群はメダカ同様に、やはりAtf6経路により転写誘導されていた。一方、分解に関わる因子群はIre1→Xbp1経路とAtf6経路の両方が活性化されると転写誘導されることがわかった。小胞体シャペロン群は構造異常タンパク質を修復して再利用可能とするが、分解してしまえば使えなくなるので、分解するという重大な判断をする際に、2つの経路の合意をとるよう

になったと考えられる。

#### 4. 生理的意義

小胞体ストレス応答が我々（ヒトも勿論哺乳類）の体の成立にどのように関わっているかを知るためには、小胞体ストレス応答が働かなくなったマウス（遺伝子破壊マウス＝遺伝子ノックアウトマウス）を作出して調べるのが一般的である。進化の過程で獲得した順番に遺伝子破壊の影響を解説しよう。

##### 4-1. Ire1

Ire1 ノックアウトマウスは生まれる前に死んでしまう（これを胎生致死という）。マウスはハツカネズミというが、妊娠期間が20日程度であることに由来する。Ire1 ノックアウトマウスはその妊娠期間の真ん中くらいで死に、その原因は肝臓の発達不全であった。肝臓は、アルブミンなどの血液中を循環しているタンパク質の供給源であり、これらのタンパク質の品質管理にIre1経路による転写誘導が重要な役割を果たしている。また、マウスの胎生期では肝臓が造血機能を担っており、肝臓が発達しないと貧血になって死んでしまう。

##### 4-2. Perk

Perk ノックアウトマウスは、生後に糖尿病を発症することがわかった。糖尿病は、慢性的に血糖値（血液中のグルコース濃度）が高い状態が続くと、血管にダメージが生じて発症する病気である。ただし、病気になったから血糖値が高くなるわけではなく、食事をとれば誰でも血糖値が上昇する。血糖値を下げる唯一のホルモンがインスリンであり、膵臓の $\beta$ （ベータ）細胞で作られて蓄えられている。血糖値が上昇すると、速やかにインスリンが血中に放出され、その作用により肝臓などが血液中のグルコースを取り込むため、1時間ほどで血糖値は正常に戻る。

膵臓 $\beta$ 細胞におけるインスリンの品質管理には、Perk経路による翻訳抑制が重要な役割を果たしている。すなわち、インスリンの高次構造が悪くなると、Perkが働いて翻訳を一時的に止め、既存の小胞体シャペロン群が構造異常インスリンを修復する。修復されると、Perkが不活性になり、翻訳が再開される。このように、膵臓 $\beta$ 細胞ではPerkによるブレーキワークでインスリンの品質が維持されているが、Perkが存在しないと、構造異常インスリンがタンパ

ク質毒性を発揮して膵臓 $\beta$ 細胞が死ぬために、インスリンを作れなくなって糖尿病を発症するのである。

##### 4-3. Atf6

Atf6 ノックアウトマウスは非常に早期の胎生致死となった（妊娠後8日目に調べても胎児は見つからなかった）。そのため、マウスでは致死の原因がわからなかった。そこで、卵生であるため顕微鏡下で全初期発生過程を観察できるメダカを用いたところ、Atf6 ノックアウトメダカは脊索（背骨ができる前に体の軸として働く組織）の発達不全により致死となることがわかった。脊索が大量に作る細胞外マトリックスタンパク質（細胞の外から細胞を保護するコラーゲンなどのタンパク質）の品質管理のために、Atf6経路による小胞体シャペロン群の転写誘導が重要な役割を果たしている。

Ire1, Perk, Atf6はいずれも全身の組織・細胞に存在する小胞体ストレスセンサーであるが、臓器によってそれらへの依存度が異なる点（肝臓はIre1, 膵臓 $\beta$ 細胞はPerk, 脊索はAtf6）が興味深い。

#### 5. 抗体産生

高校生諸君も、多くが新型コロナウイルスに対するワクチンを接種したことだろう。ワクチンを打つ目的は、新型コロナウイルスのスパイクタンパク質に対する抗体を獲得して感染を防ぐことにあることはご存知であろう。抗体は、B細胞が分化したプラズマ細胞が大量に作る。このためプラズマ細胞では、細胞質を埋め尽くすほど小胞体が発達している（図3）。小胞体ストレス応答をできなくしたB細胞はプラズマ細胞に分化できないことがわかった。小胞体ストレス応答ができないと、Y字型になってはじめて抗原に結合する抗体の品質管理をすることができなくなるためである。小胞体ストレス応答を身近に感じてもらったであろうか。

#### 6. 病気との関連

Perk ノックアウトマウスが糖尿病を発症するという知見が引き金となって、多くの医学研究者が小胞体ストレスあるいは小胞体ストレス応答と病気に関連に興味を持ち、肥満、炎症性腸炎、心不全、心筋症、神経変性疾患「パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）など」などに関与する可能性が報告されてき

た。

ここでは、特にがんとの関わりを解説する。がんにかかわらず我々の細胞は血管から栄養や酸素を得ている (図4, 左上)。固形がんは塊となって増殖するが、

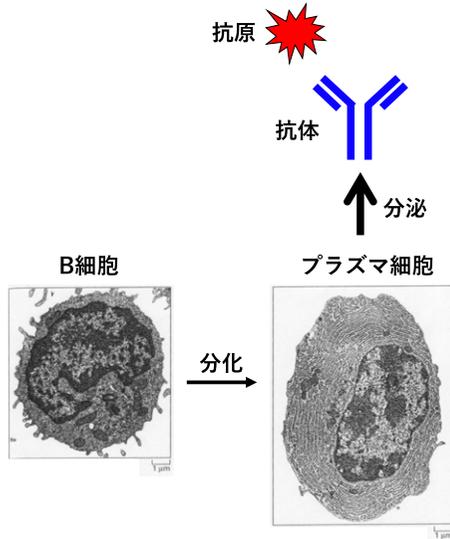


図3 抗体産生の仕組み

そのためには宿主に働きかけて血管を作らせて内部に引き込み、栄養や酸素を得る。しかし、この血管新生には時間がかかるため、初期段階で、がんの塊の内部はかなり低栄養・低酸素である (図4, 上段)。このような悪条件はタンパク質の高次構造形成に悪影響を与え、構造異常タンパク質が小胞体に蓄積してしまう。この時、がん細胞は小胞体ストレス応答を悪用し、これらを修復もしくは分解して細胞死が起こらないようにし、生き延びるのである。

血管新生に成功した後も (図4, 下段)、がん細胞のDNAには変異が生じやすく、このため構造異常タンパク質が小胞体に蓄積してしまう。この時にも小胞体ストレス応答を悪用し、これらを修復もしくは分解して細胞死が起こらないようにし、増殖を続ける。実際、Xbp1 や Perk をノックアウトしたがん細胞は、ヌードマウス (免疫に異常があつてがんに対する拒絶反応を示さない) 内であっても増殖できない。小胞体ストレス応答の阻害薬を抗がん剤として開発しようとする試みが活発に展開されている。

完

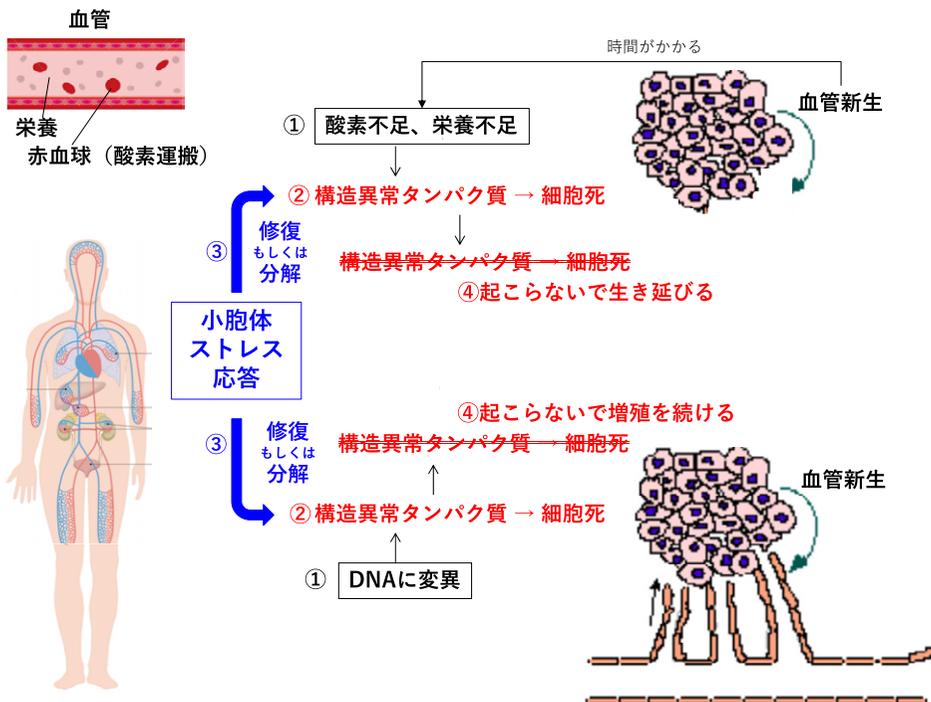


図4 がん細胞による小胞体ストレス応答の悪用