

論文内容の要旨

申請者氏名 近 藤 慎 一

小胞体において構造異常を起こしたタンパク質が過剰に蓄積した状態、または小胞体の処理能力を超えて小胞体に負荷されているような状態のことを、小胞体ストレスとよぶ。小胞体ストレスからの細胞の防御機構として、unfolded protein response (UPR) と呼ばれる応答機構が存在する。真核生物において、この防御システムは PERK・IRE1・ATF6 という 3 つのタンパク質が小胞体ストレストランスデューサーとして機能する経路から成り立っており、それらがすべての細胞に画一的に備わっていると考えられていた。しかし、このような画一的な防御システムで、細胞種ごとのストレスの程度の違いに十分に対応できるのか、明らかではなかった。

申請者は大脳皮質の初代培養系に小胞体ストレスを負荷すると、神経細胞は全ての細胞が死滅するのに対してアストロサイトは生き残るという現象に注目し、アストロサイトに発現する転写因子 OASIS の同定に成功した。OASIS は bZIP ドメインを持ち、小胞体に局在する膜貫通型の CREB/ATF ファミリーに属する転写因子である。また OASIS は小胞体ストレスに反応して膜内切断される。切断された OASIS の N 末端部分は、bZIP ドメインを含み、核に移行して転写因子として小胞体ストレス応答配列や CRE 配列を活性化し、小胞体シャペロン BiP を発現誘導する。興味深いことに、OASIS は中枢神経系細胞の中で、アストロサイトにおいてのみ小胞体ストレスによって発現誘導が見られたものの、他の細胞種では OASIS の発現誘導は検出されなかった。一方、OASIS の siRNA の処置によりアストロサイトは小胞体ストレス感受性が高まり、細胞死を起こしやすいことから、OASIS がアストロサイトの細胞死抑制に寄与していることが明らかとなった。

さらに、申請者は、データベース検索により、新規の OASIS ファミリー分子 BBF2H7 を見出し、その機能解析を行った。BBF2H7 は構造的に OASIS と相溶性が高い分子であり、同様に bZIP ドメインおよび膜貫通ドメインを保持しており、小胞体膜を貫通し小胞体ストレスに反応して膜内切断を受ける。切断された断片は核内に移行することを、免疫蛍光法を用いて明らかにした。BBF2H7 蛋白質は、小胞体ストレス未負荷時では発現がみられないが、負荷時においてのみ翻訳レベルでの急激な発現上昇がみられた。このことは、BBF2H7 は UPR 経路の後期においてのみ機能することを示唆した。in vivo において、BBF2H7 タンパク質は、中大脳動脈永久閉塞モデルマウスの脳梗塞ペヌンブラ領域において神経細胞に強く発現することが免疫組織化学により明らかとなった。これらの結果は、BBF2H7 は神経細胞において小胞体ストレス トランスデューサーとして機能し、脳虚血時等に生じる異常タンパク質蓄積の回避に重要な役割を担っていることが示唆された。

アストロサイトで機能する OASIS、神経細胞で機能する BBF2H7 の発見により、世界に先駆けて「脳組織における小胞体ストレス応答の細胞種特異性」が示され、この概念は神経変性疾患発症メカニズム解明の突破口になりうる。

論文審査結果の要旨

申請者氏名 近 藤 慎 一

小胞体ストレスから細胞の防御機構として、unfolded protein response (UPR) と呼ばれる応答機構が存在することが知られている。神経変性疾患における神経細胞死については小胞体ストレスに関係する PERK・IRE1・ATF6 などを中心に解析されてきたが、脳内ではユビキタスに存在するこれら小胞体ストレス因子では説明できない現象が認められた。

申請者は、アストロサイト(星状膠細胞)がニューロンにたいし細胞死を起こしにくいという観察から新しい小胞体ストレス応答分子の同定に成功し、この新規小胞体ストレストランスデューサーOASIS と命名した。さらに、神経細胞には別タイプの小胞体ストレストランスデューサーが存在すると考え、BBF2H7 (BBF2 human homolog on chromosome 7) を同定するに至った。これら2つの小胞体膜貫通型タンパク質分子は、予想されたように細胞種特異的に発現し、それぞれに特異的な小胞体ストレスに反応して膜内切断により活性化され、転写因子として小胞体ストレスによる細胞死を抑制した。

以上のように、本学位論文は、脳組織において小胞体ストレス応答機構に細胞種特異性があることを初めて示したものであり、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士(バイオサイエンス)の学位論文として価値あるものと認めた。