

小胞体の機能と制御のダイナミクス

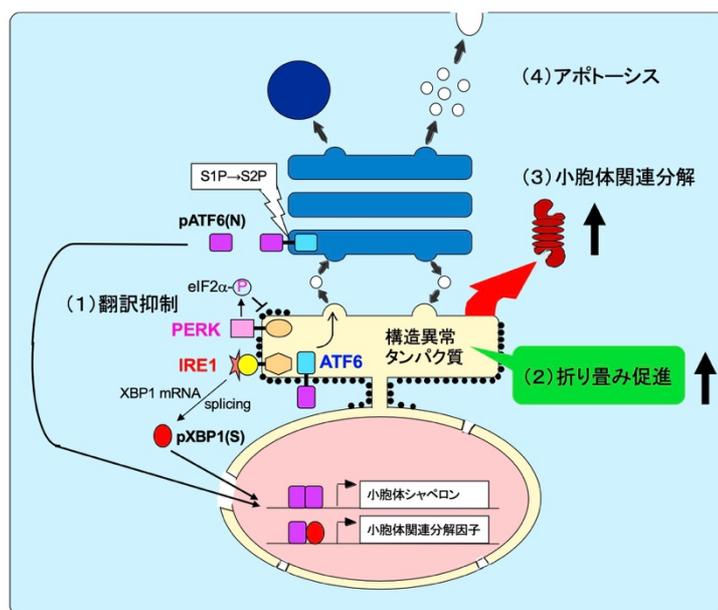
京都大学高等研究院 特別教授 森 和俊

新規に合成された分泌タンパク質や膜タンパク質の高次構造形成が行なわれる小胞体は、これらのタンパク質が正しい立体構造をとっているかどうか峻別する能力を有し、タンパク質の品質を管理するオルガネラとして知られている。正しく折り畳まれたタンパク質はゴルジ装置以降の分泌過程に進むことが許され、折り畳まれていないタンパク質は小胞体に留められる。小胞体内には高次構造形成を介助・促進する分子シャペロンやフォールディング酵素（小胞体シャペロン）が多種多量に存在し、通常、新生タンパク質は効率よく折り畳まれている。一方、折り畳みに失敗したタンパク質は細胞質に引き出され、ユビキチン・プロテアソーム系により分解される。この廃棄システムは小胞体関連分解機構 Endoplasmic Reticulum-Associated Degradation (ERAD) と呼ばれている。このように、折り畳みと分解という2つの相反する仕組みによって小胞体におけるタンパク質品質管理は成立している。

しかしながら、いわゆる小胞体ストレスと総括されている状況下で、小胞体内に高次構造の異常なタンパク質が蓄積すると小胞体ストレス応答（英語では Unfolded Protein Response; UPR）が活性化される。UPR は、小胞体ストレスを感知し小胞体膜を貫いたシグナル伝達を行うことができる小胞体膜貫通型タンパク質によって媒介され、哺乳動物では、IRE1、PERK、ATF6 というユビキタスに発現している3つのタンパク質が重要な役割を果たしている。

これら3つの経路の活性化により、新規合成タンパク質がそれ以上小胞体内に送り込まれないように翻訳を抑制する小胞体の負荷軽減、小胞体シャペロンの転写誘導による折り畳み容量の増強、ERAD 因子の転写誘導による分解システムの活性化の3つの対応がなされ、小胞体の恒常性は維持される。それでもなお小胞体ストレスが持続する場合は、細胞がアポトーシスを起こし排除される。

本講演では、小胞体ストレスと疾患との関連、創薬への展開に加えて、酵母小胞体ストレス応答解析時に生じた Peter Walter との激闘についてお話ししたい。



略歴

氏名：森 和俊（もり かずとし） 薬学博士

現職：京都大学高等研究院 特別教授

学歴・職歴

1981年 京都大学薬学部 卒業
1983年 京都大学大学院薬学研究科修士課程 修了
1985年 京都大学大学院薬学研究科博士後期課程 中途退学
1985年 岐阜薬科大学 助手
1989年 米国テキサス大学 博士研究員
1993年 株式会社エイチ・エス・ピー研究所 副主任研究員
1996年 株式会社エイチ・エス・ピー研究所 主任研究員
1999年 京都大学大学院生命科学研究科 助教授
2003年 京都大学大学院理学研究科 教授
2024年 京都大学高等研究院 特別教授
現在に至る

所属学会・資格

薬剤師免許（登録番号第220109号）

日本生化学会・日本分子生物学会・日本細胞生物学会・臨床ストレス応答学会
日本ゲノム編集学会・アメリカ細胞生物学会・アメリカ生化学分子生物学会

受賞

2005年 第4回ワイリー賞
2009年 カナダガードナー国際賞
2010年 紫綬褒章
2014年 アルバート・ラスカー基礎医学研究賞
2014年 ショウ賞生命科学医学分野
2015年 トムソン・ロイター引用栄誉賞
2016年 恩賜賞・日本学士院賞
2018年 ブレークスルー賞生命科学分野
2018年 文化功労者
2024年 BBVA 財団 Frontiers of Knowledge Award