

## 日本比較薬理学・毒性学会関連講演

JS-1 小胞体ストレスー小胞体タンパク質品質管理と  
破綻の分子機構

今泉 和則

宮崎大学医学部解剖学講座分子細胞生物学分野

9月24日(水)15:00～15:50 第2会場

JS-2 生理活性ペプチドのトランスレーショナルリサーチ

加藤丈司

宮崎大学フロンティア科学実験総合センター

9月24日(水)16:00～16:50 第2会場

今泉 和則

## 宮崎大学医学部解剖学講座分子細胞生物学分野

細胞内外からの様々な刺激によりタンパク質の成熟が障害されると、小胞体内に不良タンパク質が蓄積し細胞にダメージを与える。この状態を小胞体ストレスという。細胞は直ちにストレスから回避するための防御システムを活性化させる（小胞体ストレス応答）。哺乳細胞では異常タンパク質の蓄積を感知して細胞質あるいは核内に情報を伝達する3つの小胞体ストレスセンサー（IRE1, PERK, ATF6）が小胞体膜上に存在する。これら分子は翻訳抑制、シャペロン誘導、小胞体関連分解という3つの応答系を活性化することでストレスから細胞を救済する。アルツハイマー病をはじめとして各種の神経変性疾患では小胞体ストレスによる細胞傷害あるいはストレス応答の不全が疾患発症の重要な要因になっていることが明らかにされてきた。

哺乳細胞の場合、細胞の役割は臓器組織ごとに多様化しており、その役割に応じて小胞体への負荷が異なる。例えば、膵臓ランゲルハンス島のβ細胞、骨組織における骨芽細胞、肺胞上皮や腸粘膜上皮の杯細胞等においては大量のタンパク質性物質を産生・分泌するので常時小胞体には負荷がかかった状態にある。このように臓器ごとに機能が多様

化した哺乳細胞においては、3つの小胞体ストレスセンサーから発信される画一的な応答経路だけでは細胞の機能に即したストレス応答はできないはずである。最近、小胞体ストレスセンサーであるATF6と構造的に類似したCREB/ATFファミリーに属する膜貫通型転写因子が5つ見つかり、細胞種特異的小胞体ストレスセンサーとして機能していることがわかってきた。演者らはその中でOASISおよびBBF2H7を見出すことに成功した。OASISは脳傷害時の反応性アストロサイトや骨芽細胞に発現する。この分子は通常は小胞体膜に局在するが、小胞体ストレスが負荷されると膜内切断を受ける。切断されたbZIPドメインを有する細胞質側のN末断片は、核内に移行しサイクリックAMP応答配列(CRE)に作用することで標的遺伝子の転写を活性化する。一方、BBF2H7は神経細胞や軟骨細胞に発現し、OASISと同じように小胞体ストレスに応答して活性化する。本講演ではこの2種類の遺伝子ノックアウトマウス解析から明らかになってきた新規ストレスセンサーによる生体制御を中心に紹介する。

加藤 丈司

## 宮崎大学フロンティア科学実験総合センター

宮崎大学医学部（旧宮崎医科大学）では、開学後間もない時期から、未知生理活性ペプチドの探索研究が行われてきた。特筆すべきは、第二生化学の松尾教授（当時）らによるナトリウム利尿ペプチド（ANP、BNP、CNP）の単離同定であろう。ANPやBNPの発見により、単に血液を送り出すポンプと考えられていた心臓が、内分泌器官としての役割を担っていることが明らかになった。現在、ANPやBNPは、一般臨床の現場において心不全の治療薬や診断薬として不可欠な薬剤となっている。

そのような本学の研究基盤をもとに、1993年、内科学講座の北村教授らにより、副腎髄質の腫瘍である褐色細胞腫より新たな生理活性ペプチド・アドレノメデュリン（AM）が単離同定された。当初、明らかにされたAMの生物活性は、強力な血管拡張作用であった。しかし、その後の研究により、心血管組織の肥大や線維化の抑制、利尿、アルドステロン分泌抑制、酸化ストレス抑制、炎症症等の極めて多彩な生物活性を発揮することが明らかになった。一方で、AMは褐色細胞腫や副腎髄質のみではなく、心筋、血管壁、肺、腎臓等の幅広い組織や臓器で産生されていることが判明した。我々は、心血管組織におけるAMの作

用と役割に焦点を当てつつ研究を進めた。その結果、AMが心筋や血管壁の局所因子（オートクリンまたはパラクリン因子）として、心血管組織の肥大や線維化を抑制する機能していることが明らかになった。このようなAMの心血管保護作用は、心血管疾患に対する治療薬としての臨床応用が可能であることを示している。また最近、AMが大腸潰瘍モデルラットにおいて抗炎症および治癒促進作用を発揮することが判明し、炎症性腸疾患の治療薬としての臨床応用の可能性も示唆されている。一方、AMは血中に存在しており、高血圧や心不全等の心血管疾患患者の血中濃度は、疾患の重症度に応じて上昇している。血中AM濃度と予後との関係が明らかにされており、疾患のバイオマーカーとしての診断学的有用性が示されている。

このように、新たな生理活性ペプチドの発見と機能解析により、新たな生体制御機構が解明され、さらに疾患治療や診断のための新たな手段が提供される。本講演では、AMを中心に、生理活性ペプチドに関する我々のトランスレーショナルリサーチの成果と将来展望をご紹介申し上げたい。