

テーマ

## 小胞体から病気を知る・治す

細胞核、ミトコンドリア、小胞体などのオルガネラは細胞の恒常性維持に重要な働きをするとともに、お互いにシグナルを交換しながら細胞機能を調節しています。このようなオルガネラの機能破綻が神経系、心血管系、骨格系疾患を含め様々な病気の発症や癌の発生にも深く関わることがわかってきました。とりわけ小胞体の機能障害は、「小胞体ストレス」と呼ばれる新概念として定着し、疾患発症の要因として注目が集まっています。次世代の難病治療戦略を組み立てていく上で、小胞体を中心とする細胞内イベントを正しく理解し、その破綻のメカニズムを解明していくことは極めて重要になってきています。当教室は小胞体ストレス研究では世界に誇れる研究成果を数多く輩出してきました。これまでの成果を基盤にして小胞体から発信されるシグナルが如何に生体の機能調節に関わるか、またその破綻がどのような機構で病態形成へと導くのかを解き明かすことが次の課題です。新しいバイオロジーを築き、創薬につなげる研究を我々と一緒にチャレンジしてくれる情熱をもった若い研究者、大学院生（修士、博士課程）に是非門を叩いてもらいたいと思います。

### 遺伝子・タンパク質・細胞から病気のメカニズムを知る・治す

アルツハイマー病  
脳梗塞・虚血  
糖尿病  
骨粗鬆症など

難治性  
疾患

研究

遺伝子レベル  
タンパク質レベル  
細胞レベル  
個体レベル

異常タンパクの蓄積  
アポトーシス  
オートファジー

小胞体  
ストレス

## 小胞体ストレスとは

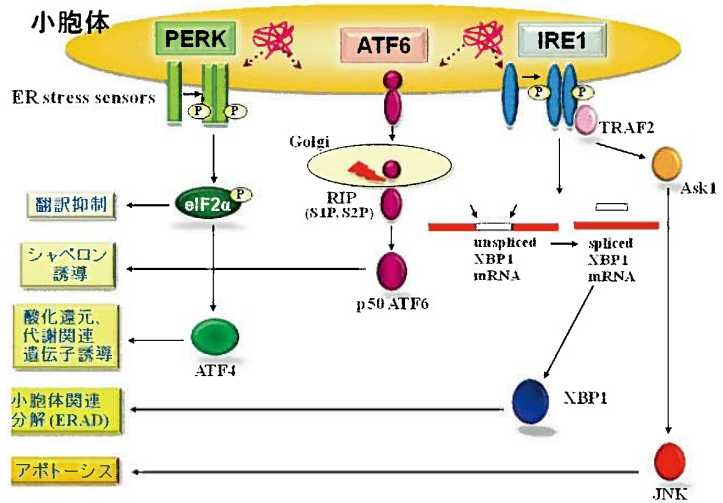
小胞体内腔に不良タンパク質（unfolded proteins）がたまる状態を小胞体ストレスといいます。小胞体ストレスが加わると細胞は直ちにストレスから回避するための防御システムを活性化させます。これがいわゆる小胞体ストレス応答あるいはunfolded protein response（UPR）といわれる応答機構です。このストレス応答系は酵母から哺乳細胞に至るまで真核細胞に広く保存されており、タンパク質の成熟と品質管理を支える重要なシステムであるとともに、非常時に細胞死から身を守るのにも不

可欠な役割を演じています。小胞体膜上に存在する3つの1回膜貫通型タンパク質（PERK, ATF6, IRE1）が小胞体ストレスセンサーとして不良タンパク質の蓄積を感知し、細胞質あるいは核内にシグナルを伝えます。基本的には細胞保護のためのシグナルを活性化させるこのような小胞体ストレスセンサーに加え、特定の細胞や組織に発現する新しいタイプのセンサー（OASISファミリー）も見つけられており、細胞の分化あるいは組織の成熟に関わることがわかりました。当研究室では OASIS ファミリーの5つの分子

を発見し遺伝子改変マウスを作製するなどして生体内での役割を解明してきました。

小胞体ストレスに対する防御機構（UPR）の一つに小胞体関連分解（ERAD）があります。ERADでは不良タンパク質を小胞体から排出し、細胞質にあるタンパク質分解酵素複合体プロテアソームによって分解・除去します。ERAD機構を調節する重要な酵素が小胞体膜に存在するユビキチンリガーゼです。ユビキチンというタンパク質を付加することで標的タンパク質をプロテアソームによる分解に導きます。

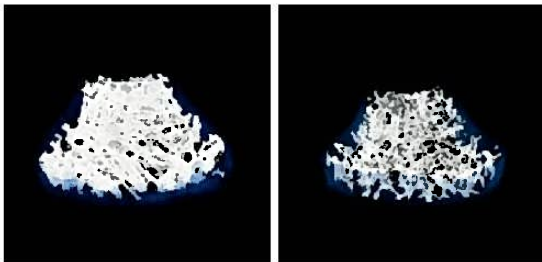
（※小胞体ストレスの概要は「知を鍛えるー広大名講義 100 選」の中で今泉教授が解説しています。広大 HP をご覧ください）



小胞体ストレス応答（UPR）のシグナル経路

## 研究成果の例

当研究室では世界に先駆けて小胞体ストレス応答の鍵分子である小胞体ストレスセンサー 2 つを発見することに成功しました。そのうちのひとつである OASIS 遺伝子を欠損させたマウスを作成すると、このマウスは骨粗鬆症を起こし、全身の骨がもろくなってしまいます。



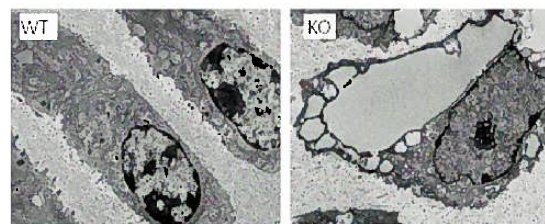
大腿骨のマイクロ CT 画像  
OASIS 遺伝子欠損マウス（右）では骨粗鬆症が起こる。左は正常マウスの大腿骨。

もうひとつの小胞体ストレスセンサー分子である BBF2H7 遺伝子を欠損させると、マウスは軟骨組織をうまく作れず、骨格の低形成を示します。このように小胞体に局在する両分子は骨や軟骨の形成・維持に極めて重要な働きをしていることがわかりました。



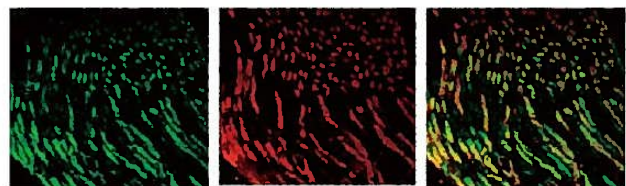
アルシアンブルー/アリザリンレッド染色  
（赤：骨組織、水色：軟骨組織）  
BBF2H7 欠損マウス（右）では軟骨形成が著しく低下している（軟骨形成不全症）。

その他にも小胞体機能に関わる遺伝子をなくすか発現を抑えてしまうと、神経系、心血管系、消化器系の多くの臓器・組織で様々な症状を起こすこともわかってきています。



電子顕微鏡写真  
BBF2H7 欠損軟骨細胞の小胞体は異常に拡張し、分泌物を貯め込む。

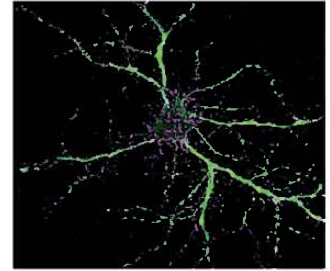
当研究室ではオルガネラ膜上で働く膜貫通型のユビキチンリガーゼをヒトで 37 種同定しました。酵母では数種しか存在しないのですが、ヒトでこれほど多くの遺伝子が存在する理由として、組織あるいは分化・発生段階特異的な機能があると考えています。そこで私たちは、最近開発された CRISPR/Cas9 法という最新のゲノム編集技術を用いてノックアウトマウスやノックインマウスを作製することで、同定したユビキチンリガーゼの生理機能解明を目指しています。



ゲノム編集によるノックインマウスの作製  
蛍光タンパク質 GFP をユビキチンリガーゼ RNF183 遺伝子にノックインしたマウスの腎集合管。（緑）GFP と融合した RNF183、（赤）腎集合管特異的に発現するアクアポリン 2。

## 連携寄附講座（ストレス分子動態学）

公益財団法人住友電工グループ社会貢献基金の支援の下、2016年7月1日に本研究室と連携する形で寄附講座ストレス分子動態学が開設され、今年無事終了致しました（齋藤敦准教授，上川泰直助教：1億円×5年間）。当該寄附講座は、基礎医学の研究成果を臨床医学へと応用・展開するトランスレーショナルリサーチを実践することにあります。実際に創薬につながる多くの研究成果が生み出されました。特にムコ多糖症治療薬開発のための薬物スクリーニング系構築やがん細胞の増殖を防ぐエピゲノム編集技術を用いた細胞老化促進法の開発は特許申請につながり、臨床応用を目指した研究を加速させています。本研究内容は分子細胞情報学講座に引き継がれ治療薬という形で結実されることが期待できます。



## 今後の研究展開

小胞体ストレスは、神経変性疾患、糖尿病、心血管系疾患、慢性炎症性疾患などあらゆる疾患の発症に直接あるいは間接的に関わっています。しかしながら小胞体機能からみた疾患研究は端緒にすぎたばかりです。小胞体を制御する薬の開発も遅れています。私たちが積み上げたオリジナリティーに富む研究成果を基盤にして、様々な難病の発症機序解明に取り組みたいと考えています。私たちが切り開く道の先には難病の治療法開発があります。

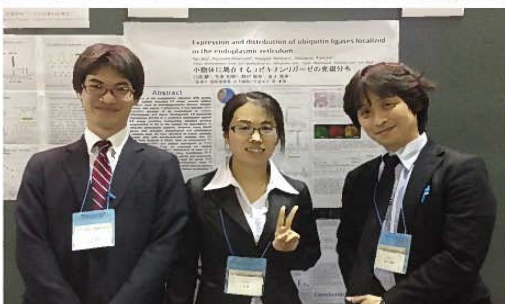
## 主な研究業績

- 1) Matsuhisa K. et al.: *FASEB J* 34: 865-880, 2020
- 2) Osaki Y. et al.: *Cell Death & Disease* 9: 808, 2018.
- 3) Asada R. et al.: *Scientific Reports* 5: 16580, 2015.
- 4) Saito A. et al.: *Molecular Cell* 53: 127-139, 2014.
- 5) Saito A. et al.: *Nature Communications* 3: 967, 2012.
- 6) Murakami T. et al.: *Nature Cell Biology* 11:1205-1211, 2009.
- 7) Saito A. et al.: *Nature Cell Biology* 11:1197-1204, 2009.
- 8) Kondo S. et al.: *Nature Cell Biology* 7:186-194, 2005.
- 9) Mori Y. et al.: *Nature Neuroscience* 3:1079-1084, 2000.
- 10) Katayama T. et al.: *Nature Cell Biology* 1:479-485, 1999.



3) の論文発表の記者会見の様子

## 研究イベントと研究室風景



### 1. 分子細胞情報学セミナー

不定期に国内外の著名な先生をお招きして最先端研究の紹介をしていただいています。学内の先生方や学生さんたちにも自由に参加してもらっています。

### 2. 講座内セミナー

毎週金曜日の夕方から、ホットなトピックや、各自の研究内容に関連する最新の論文を紹介するという形で講座内セミナーを行っています。毎回のように、鋭い質問や白熱した議論が飛び交います。

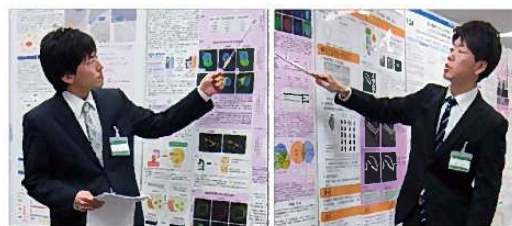
### 3. 学会発表

研究成果を外部に発信すること、新知見の情報交換を目的に、積極的に学会活動を行っています。主な参加学会は、日本神経化学会、日本生化学会、日本分子生物学会、日本骨代謝学会、日本

解剖学会、臨床ストレス応答学会、日本薬学会、北米神経科学学会、米国細胞生物学会などです。

#### 4. 医学研究実習

医学部4年生が4月より4ヶ月間、研究室に配属して行われます。学生ごとにテーマが与えられ、最後には研究成果をポスターで発表し、教員と学生の評価を受けます。これまで毎年のように配属した学生が優秀賞やインプレッシブ賞を獲得しています。



#### 5. 小胞体ストレス研究会

小胞体ストレス研究をリードしてきた国内の研究者が中心となって毎年開催されています。第1回は今泉教授が世話人となり発足し、今年で16回目となりました。毎回時間が超過するほどの熱い討論が繰り広げられます。



## 研究室メンバー

### 分子細胞情報学

教授	今泉和則	Ph.D.
准教授	齋藤 敦	Ph.D.
助教	上川泰直	Ph.D.
助教	松久幸司	Ph.D.
博士課程（1年）	山崎あかり	
修士課程（2年）	車 王	（留学生）
修士課程（1年）	陳 氷瀚	（留学生）
修士課程（1年）	呉 祖倩	（留学生）
研究支援者	津下奈央子	
研究支援者	齋藤 愛	
事務員	鈴木麻利子	



## 大学院生募集

当研究室では、研究に参加して頂ける修士課程、または博士課程の大学院生を募集しています。「小胞体から病気を知る・治す」というテーマのもと、成果を世界に発信することを念頭において日々研究に励んでいます。あなたも私たちと一緒に、研究者として世界を舞台に活躍してみませんか。他分野からの参画も大歓迎です。少しでも興味を持たれた方は、まず電子メールまたはお電話に研究室の見学は随時受け付けています。

### 問い合わせ先

〒734-8553 広島県広島市南区霞 1-2-3  
 総合研究棟 6F 分子細胞情報学  
 今泉 和則  
 TEL : 082-257-5130  
 E-mail : imaizumi@hiroshima-u.ac.jp  
<http://home.hiroshimau.ac.jp/imaizumi/>