



本件の報道解禁につきましては、令和元年  
11月28日(木)午後0時1分以降にお願い  
いたします。

令和元年 11月25日

## 記者説明会（11月28日（木）14時・霞キャンパス）のご案内

### 小胞体ストレスが生じた際に産生される新たな物質を同定 ～アルツハイマー病などの診断技術開発、発症機序解明に新たな可能性～

#### 【本研究成果のポイント】

- 小胞体に不良タンパク質が蓄積することでその機能が障害される現象を小胞体ストレスと呼びます。小胞体ストレスは神経変性疾患の発症に関与するといわれています。本研究では、小胞体ストレスが発生すると細胞で産生される新たな物質を発見しました。
- 発見した物質は臨床における検出法が確立されていない小胞体ストレスのマーカーとなり得ます。また、この物質はアルツハイマー病の原因物質であり神経毒性を持つことが知られているアミロイドβタンパクと同様に凝集性が高く、神経細胞に傷害を与える可能性があります。
- 今回の結果は、アルツハイマー病などの小胞体ストレスが関わる神経変性疾患に対する新たな診断法の確立や発症機序の解明に繋がることが期待されます。

#### 【概要】

広島大学大学院医系科学研究科ストレス分子動態学 齋藤 敦 准教授、同分子細胞情報学 松久 幸司 助教、今泉 和則 教授らを中心とした研究グループは、不良タンパク質が小胞体内に蓄積することによって生じる「小胞体ストレス」のマーカーとなる新たな物質を見出しました。小胞体ストレスは神経変性疾患の発症や病態形成と密接に関わると言われています。今回同定した物質は小胞体ストレスが発生した際に産生されます。このことから、臨床における小胞体ストレスの検出と小胞体ストレスが関わる神経変性疾患の早期診断に役立つ可能性があります。また、この物質は強い凝集性を持ち、線維状の構造を形成することが分かりました。このような凝集性はアルツハイマー病の原因物質であり、神経毒性を発揮するアミロイドβタンパクでも見られます。このことからこの物質がアルツハイマー病などの小胞体ストレスが関わる神経変性疾患における神経細胞死に関与する可能性があり、その発症機序の解明へと繋がることを期待されます。

本研究成果はアメリカ東部時間の2019年11月27日22時1分（日本時間：2019年11月28日12時1分）「The FASEB Journal」オンライン版に掲載されます。

#### <発表論文>

##### 論文タイトル

Production of BBF2H7-derived small peptide fragments via endoplasmic reticulum stress-dependent regulated intramembrane proteolysis

##### 著者

松久 幸司<sup>1,2</sup>, 齋藤 敦<sup>1,2</sup>, 蔡 龍杰<sup>1</sup>, 金子 雅幸<sup>1</sup>, 岡元 拓海<sup>1</sup>, 坂上 史佳<sup>1,2</sup>, 浅田 梨絵<sup>1,3</sup>, 浦野 文彦<sup>3</sup>, 柳田 寛太<sup>4</sup>, 大河内 正康<sup>4</sup>, 工藤 幸司<sup>5</sup>, 松本 雅記<sup>6</sup>, 中山 敬一<sup>6</sup>, 今泉 和則<sup>1\*</sup> \* : Corresponding Author (責任著者)

1. 広島大学大学院医系科学研究科分子細胞情報学
2. 広島大学大学院医系科学研究科ストレス分子動態学
3. 米国 Washington University in St. Louis
4. 大阪大学大学院医学系研究科
5. 東北大学加齢医学研究所
6. 九州大学生体防御医科学研究所

### 掲載雑誌

The FASEB Journal

### DOI 番号

10.1096/fj.201901748R

### 【背景】

タンパク質が機能を発揮するためには最適な立体構造を取る必要があります。細胞は小胞体と呼ばれる場所で新たに合成されたタンパク質を正確に折りたたみ、タンパク質に正常な機能を付与しています。一方で細胞が虚血やウイルス感染などに曝されると誤った折りたたみがなされ、不良タンパク質として小胞体内に蓄積してしまいます。その結果、小胞体の機能が障害されます。このような状態を小胞体ストレスと呼びます (図 1)。小胞体ストレスはアルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患でも生じており、それら疾患の発症や病態の形成と密接に関わると言われています。その他、糖尿病、肥満、がん、骨軟骨疾患にも関わり、病気を引き起こす重要な要因として注目されています。生体内における小胞体ストレスの発生を検出することが出来れば、小胞体ストレスが関わる疾患を早期に診断することが可能であると考えられます。しかしながら現状では生体内での小胞体ストレスの有無を診断する方法が確立されておらず、新たな診断技術の開発が望まれています。また小胞体ストレスの発生から神経細胞死へと至る詳細な分子メカニズムは不明であり、これらを繋ぐ物質の同定が小胞体ストレス関連疾患の発症機序解明における課題の一つとなっています。

### 【研究成果の内容】

細胞には小胞体ストレスを感知するセンサータンパク質が複数存在しています。センサータンパク質の一つである BBF2H7 は小胞体ストレスを感知すると二段階の切断を受けて活性化し、小胞体ストレスに対処するためのシグナルを発信します。研究グループは、BBF2H7 が切断を受けて活性化する際に二か所の切断部位で挟まれたアミノ酸 45 個からなる小ペプチド (BBF2H7-derived small peptide fragment: BSP フラグメント) が産生されることを見出しました (図 2)。BSP フラグメントは凝集性が非常に高く、アルツハイマー病の原因物質であるアミロイド  $\beta$  タンパクが形成するアミロイド線維に類似した線維状の構造を形成することが分かりました (図 3)。

### 【今後の展開】

小胞体ストレスの発生に伴い産生される BSP フラグメントは、小胞体ストレスを検出するマーカー分子として利用できる可能性があります。例えば、BSP フラグメントは小胞体ストレスが関わる神経変性疾患の早期診断に応用できます (図 4)。実用化に向けて、今後は疾患発症のどの段階で BSP フラグメントが産生され、どの場所に蓄積するのか調べる必要があります。またアミロイド  $\beta$  タンパクが凝集することで神経毒性を発揮するのと同様に、凝集した BSP フラグメントが神経細胞に傷害を与えることで疾患発症に至る可能性があります (図 4)。BSP フラグメントの産生や凝集、毒性を抑えると神経変性疾患の病態が改善するかを調べることで新たな疾患発症メカニズムの解明と画期的治療法の開発へと繋がることも期待できます。

【参考資料】

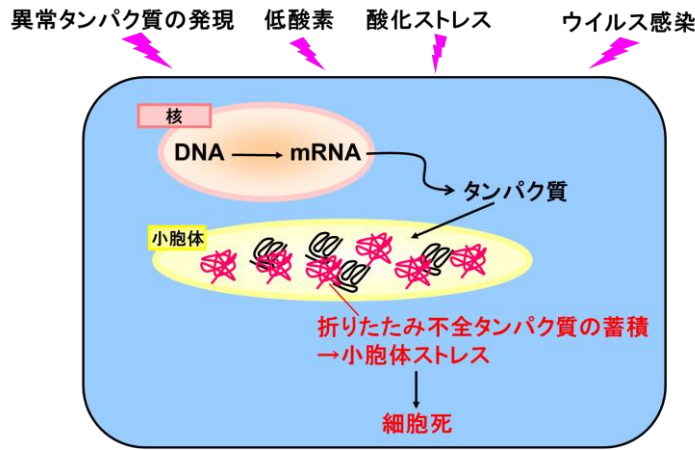


図 1 異常なタンパク質の発現や、低酸素環境や酸化ストレスへの曝露、あるいはウイルス感染により小胞体内に誤った折りたたみがなされた不良タンパク質が蓄積する。その結果、小胞体の機能が障害される。このような状態を小胞体ストレスと呼ぶ。小胞体ストレスが解消されないと細胞はやがて細胞死に至る。

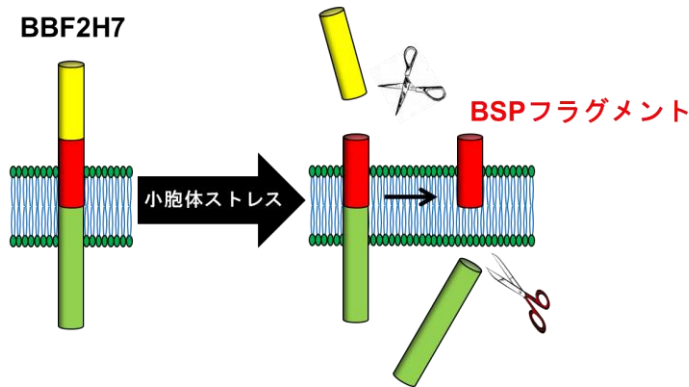


図 2 小胞体ストレスセンサーBBF2H7 は小胞体ストレスを感知すると2か所に切断を受けて活性化する。この時に2つの切断箇所に挟まれた領域に相当する小ペプチド (BSPフラグメント) が産生される。

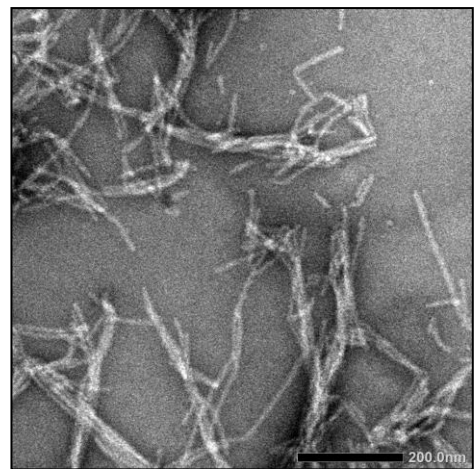


図 3 37℃で72時間経過した後のBSPフラグメントを透過型電子顕微鏡で観察した写真。BSPフラグメントは凝集性が非常に高く、線状の構造を形成する。

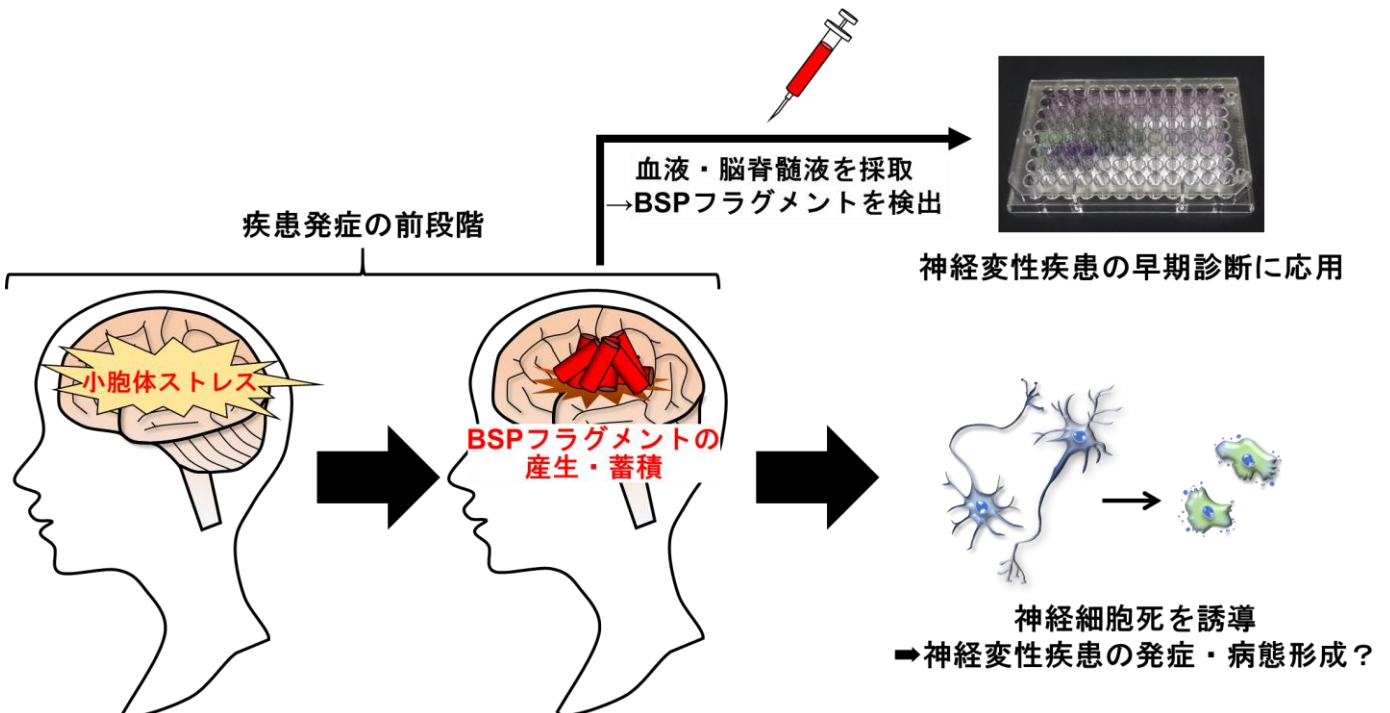


図 4 BSPフラグメントは小胞体ストレスのマーカーとして神経変性疾患診断や神経変性疾患の発症機構を理解する解析ツールとして活用できる。

**【共同研究者】**

米国 Washington University in St. Louis 浦野 文彦 教授  
大阪大学医学系研究科 柳田 寛太 研究員、大河内 正康 講師  
東北大学加齢医学研究所 工藤 幸司 教授  
九州大学生体防御医学研究所 松本 雅記 准教授、中山 敬一 教授  
(所属は論文投稿時)

**【お問い合わせ先】**

広島大学大学院医系科学研究科 齋藤 敦 (さいとう あつし)

Tel : 082-257-5131 FAX : 082-257-5134

E-mail : [saitoa@hiroshima-u.ac.jp](mailto:saitoa@hiroshima-u.ac.jp)

発信枚数 : A4版 5枚 (本票含む)

(別紙)

【FAX返信用紙】

FAX：082-424-6040

広島大学財務・総務室広報部 広報グループ 行

記者説明会（11月28日（木）14時・霞キャンパス）のご案内

小胞体ストレスが生じた際に産生される新たな物質を同定  
～アルツハイマー病などの診断技術開発、発症機序解明に新たな可能性～

日 時：令和元年11月28日（木）14：00～14：30

場 所：広島大学霞キャンパス  
臨床管理棟2階 2F2会議室

ご出席                       ご欠席

貴社名 \_\_\_\_\_

部署名 \_\_\_\_\_

ご芳名 \_\_\_\_\_ (計 名)

電話番号 \_\_\_\_\_

誠に恐れ入りますが、上記にご記入頂き、11月27日（水）17：00まで  
にご連絡願います。