

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		小胞体ストレスによる小胞体とミトコンドリアの空間的なシグナル伝達機構の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		To analyze of signal transduction pathway from ER to mitochondria by ER stress.			
研究氏 代表名 者	カナ CC	姓)ナンバ	名)タクシ	研究期間 B	2014～ 2015年
	漢字 CB	難波	卓司	報告年度 YR	2015年
	ローマ字 CZ	namba	takushi	研究機関名	高知大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		難波卓司 高知大学教育研究部総合科学系複合領域科学部門・特任助教(テニュアトラック)			
概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。)					
<p>小胞体は正しい構造を持つタンパク質を産生している。様々なストレスにより小胞体の機能が障害されると、小胞体内に異常な構造を持つタンパク質が蓄積され、小胞体の恒常性が破綻する。小胞体の機能障害とそれによるアポトーシスが神経変性疾患や代謝性疾患などの発症や増悪に関与していることが報告されている。このため、小胞体ストレスによる細胞応答の分子機構を包括的に理解し、これを制御している分子を解明していくことは疾患の治療ターゲットの発見においても非常に重要である。</p> <p>小胞体はストレスにより構造を変化させ、他のオルガネラとタンパク質を介して接触することで情報交換するという新たなシグナル伝達経路があるという独創的な仮説を考えている。そこで本研究では、小胞体とミトコンドリアの情報伝達機構に注目し、オルガネラ間での情報伝達に重要なタンパク質複合体を解明すること、及び空間的な距離の制御機構を明らかにすることを目標にした。</p> <p>まず小胞体の大きさを制御する新たな因子を探索した。その結果、癌抑制遺伝子 p53 が小胞体の大きさを制御していることを発見した。p53 は小胞体ストレスによりプロテアソームにより分解される。そして p53 の発現が減少すると IRE1α/XBP1 経路が活性化され、小胞体の大きさが増大することを新たに見出した。人工的に p53 の発現量を減少させても小胞体の大きさが増大することから、小胞体ストレスによる小胞体の構造変化を p53 が制御している可能性が示唆された。</p> <p>次に p53 の発現を抑制した細胞での小胞体とミトコンドリアとの接触点を蛍光染色法で調べたところ、その数が増加していた。この結果から小胞体ストレスにより p53 の発現を減少させ、小胞体の大きさを増大させることで小胞体とミトコンドリアの接点を増加させていることが考えられる。</p> <p>一方、reticulon-4 と結合しているタンパク質を網羅的に探索した結果、ミトコンドリアに局在する Cytochrome C oxidase subunit 4 isoform 1 (COXIV) というタンパク質と結合することを発見した。この結合は小胞体ストレスで増加すること、及び p53 の発現抑制でも増加することを見出した。現在はこの reticulon-4 と COXIV の相互作用が COXIV の酵素活性にどのような影響を与えるのか、及び小胞体ストレスによる細胞死に与える影響を検討している。</p> <p>以上、本研究では小胞体の構造決定する新たな因子として癌抑制遺伝子 p53 を見出した。小胞体ストレスにより p53 の発現が減少すると小胞体の大きさが増大し、ミトコンドリアの接触点が増加すること、そしてこれは小胞体からのシグナルをミトコンドリアへ伝えるための構造変化を介した三次元的な情報伝達機構の一部を解明することができた。</p>					
キーワード FA	小胞体	ストレス	p53	ミトコンドリア	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Loss of p53 enhances the function of the endoplasmic reticulum through activation of the IRE1 $\alpha$ /XBP1 pathway							
	著者名 <sup>GA</sup>	Takushi Namba, et al.	雑誌名 <sup>GC</sup>	Oncotarget					
	ページ <sup>GF</sup>	19990~20001	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	5	巻号 <sup>GD</sup>	6
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Regulation of endoplasmic reticulum functions.							
	著者名 <sup>GA</sup>	Takushi Namba	雑誌名 <sup>GC</sup>	Aging (Albany NY)					
	ページ <sup>GF</sup>	901~902	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	5	巻号 <sup>GD</sup>	7
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	~	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

欧文概要 EZ

Cells take several environmental stresses, such as anaerobic conditions and low nutrient levels, which conditions are known as endoplasmic reticulum (ER) stress. Protein synthesis occurs in ER, and ER stress induces cell death by disrupting proper protein folding and secretion. Several reports suggested that ER stress induces cell death involved various disease. Thus, understanding of the signal transduction pathway, which ER stress induces cell death is important to identify the target of therapeutic methods for diseases. This study identifies that p53 is a key factor to regulate the ER structure and size. ER stress increases ER size and ER-mitochondria contacting sites, which are dependent p53 degradation by ER stress. Previously reported that ER-mitochondria contact is essential roll in the ER stress induced cell death. Thus, ER structure is modified by ER stress induced downregulation of p53 expression to transduce the cell death signaling from ER to mitochondria by increased ER-mitochondria contact site.

Now, I try to identified the new factor which organized transduction of cell death signaling in the ER-mitochondria contact site.