



第 329 回 つくば分子生命科学セミナー

TSUKUBA MOLECULAR LIFE SCIENCE SEMINAR

演題：Targeting endoplasmic reticulum for combating beta cell death and neurodegeneration

演者： 浦野 文彦 先生

マサチューセッツ大学医学部 准教授

日時：2011年 9月 16日 (金) 17:00-19:00

会場：医学学群棟 4 A 3 2 1

要旨：近年、小胞体ストレスと呼ばれる細胞内ストレスが、慢性疾患の病理に重要である事が、遺伝学、分子生物学の進歩によって、明らかになってきた。糖尿病の進展における膵臓ベータ細胞の機能不全、細胞死や、パーキンソン病などの神経変性疾患における神経細胞死などが、その代表である。われわれは、この小胞体ストレスシグナリングは、諸刃の刀であると考えている。つまり、小胞体内のhomeostasisを保つだけでなく、ときに細胞死を引き起こす役割を持っているという考えである。本講演では、小胞体ストレスとは何か、また、なぜ小胞体ストレスシグナリングは諸刃の刀なのか、という事に焦点をおくことによって小胞体ストレスがベータ細胞死、神経変性疾患の病理に重要である事を、医師、医学研究者の方々に少しでも理解していただきたい。われわれは、ATF6を持続的に強制発現する事が膵ベータ細胞死を引き起こす事を見いだした。長い期間ATF6が活性化されている事は、細胞死につながる。つまり、ATF6はシグナリングのアクセルの役割を果たしているが、これがつねにオンであると、細胞にとって不利益がある。WFS1はブレーキの役割を果たして、これを防いでいるのであろう。

小胞体ストレスシグナリングの慢性的な活性化が神経細胞死、ベータ細胞死に関わっている

神経変性疾患に置ける神経細胞死や、2型糖尿病におけるベータ細胞死は、数年にわたる比較的強い小胞体ストレスによって引き起こされている事が示唆されている。長い間ストレスシグナリングが活性化されると、細胞死を引き起こす因子が活性化される頻度を上げる事につながり、膵臓や脳において、徐々に細胞が失われて行く事になるだろう。ストレスシグナリングの持続的な活性化を防ぐ事は、細胞死を防ぐ事に非常に重要である事が推測される。今回のわれわれの発見は、小胞体ストレスシグナリングがタイミングよく抑制される事の重要性を示したと言えるだろう。また、胞体ストレスの慢性的な活性化が、Wolfram症候群だけでなく、2型糖尿病における膵ベータ細胞死、神経変性疾患一般において、重要な役割を果たしている事を示唆している。今後この分野の研究を進める事により、これらの疾患の新しい治療法を開発する事を現在目指している。その一環として、われわれのグループは、Washington University医学部、Alan Permutt教授のグループと共同で、Wolfram症候群の患者を系統的に組織し、サンプルの収集を行っている(<https://wolframsyndrome.dom.wustl.edu/medical-research/Wolfram-Syndrome-Contact-Us.aspx>)。患者サンプルの解析を進める事、また小胞体ストレスシグナリングをターゲットとする薬剤の開発により、Wolfram症候群だけでなく、2型糖尿病、神経変性疾患の新しい治療薬を開発する事を目指している。

・**実験医学** 2009年3月号 Protein Homeostasisを解明する 小胞体ストレスと疾患 —糖尿病・肥満・骨代謝・癌・神経変性との関わり— 浦野文彦／企画

・**実験医学** 2011年4, 5月号 座談会—独立奮闘記 in Boston

http://www.yodosha.co.jp/jikkenigaku/boston_pd_discussion/index.html

連絡先： 人間総合科学研究科 中川 嘉 (内線 3312)

【筑波分子医学協会 (TSM) 主催】 HP <http://www.md.tsukuba.ac.jp/public/tsmm/>

TSM セミナー担当 筑波大学基礎医学系 入江賢児