

課題名：ストレス応答時に機能する新規核-細胞質間輸送経路の解明によるシャペロン機能の発掘

氏名：今本尚子

機関名：独立行政法人理化学研究所

1. 研究の背景

細胞が環境ストレスを受けると、タンパク質の恒常性(正常な働き)が崩れて生命機能が破綻する。ヒトをはじめとする高等動物細胞では、DNAを包含する細胞核が、タンパク質合成の場である細胞質から2層の核膜で隔てられている。細胞が生き、生命の恒常性を維持するためには、細胞核と細胞質の間で絶え間ない情報分子の交換(核-細胞質間輸送という)が必要不可欠である。私たちは最近、環境ストレスを受けた細胞では、正常時に働く核-細胞質間輸送が遮断され、全く新しい輸送反応が出現することを発見した。この新規輸送は、細胞にストレス耐性を付与して、細胞のストレス障害を回復させるために働くと考えられる。

2. 研究の目標

細胞がストレスを受けると細胞内に異常タンパク質が蓄積するため、細胞の生命機能が破綻する(細胞のストレスダメージ)。しかし、細胞にはそのストレスダメージを修復する機能が備わっている。ストレスを受けた細胞内で、新たな輸送反応が出現するのは、異常タンパク質を除去してタンパク質の恒常性を維持する分子シャペロンを動員するためである。ストレス時に、正常時の輸送反応から新規輸送に切り替わる分子機構と、新規輸送反応がシャペロン系の機能発現を制御する仕組みを解明することで、細胞にストレス耐性が生じてストレス障害が回復する仕組みを明らかにする。

3. 研究の特色

世界に先駆けて発見した新規輸送系を解明することで、環境ストレスに対する耐性と適応の分子機構が初めて明らかになり、ヒト医療への適応も期待され、独創的かつ斬新である。

4. 将来的に期待される効果や応用分野

分子シャペロンは、癌の悪性化や神経疾患などの疾病や、生物の老化や寿命と密接に関わる。分子シャペロンの機能発現と制御の仕組みの解明は医学的・社会的に重要である。分子シャペロン機能の発掘とその制御機構の解明は、医学応用を視野に入れた研究に展開できる。

核-細胞質間輸送

細胞核と細胞質を往来する分子
タンパク質、RNA、イオン、リボソーム、ウィルス粒子

外界の刺激
(増殖シグナルなど)

細胞応答
(細胞増殖、分化)

Proteins, RNAs, etc

細胞質

タンパク質合成
外界の刺激

細胞核

DNA

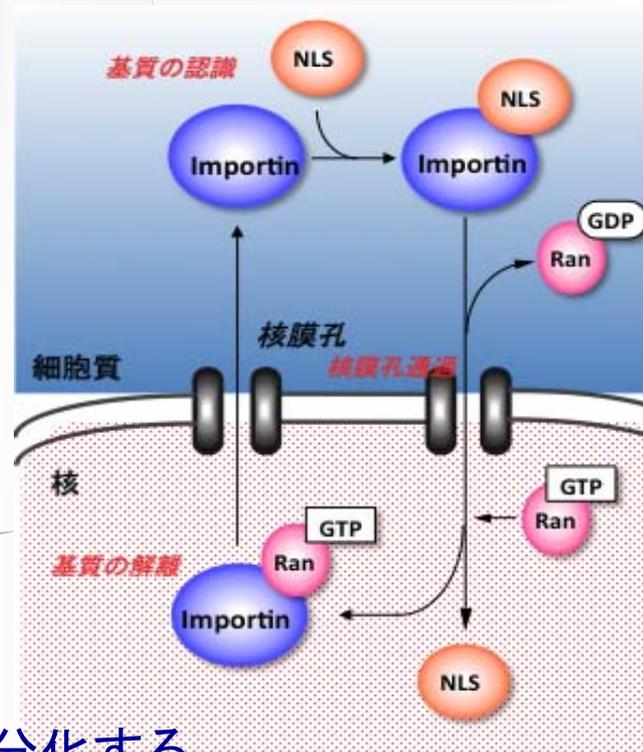
Proteins, RNAs, etc

転写や複製などの
遺伝子機能

核膜孔

核膜

現在知られている核-細胞質間輸送
の分子機構 (正常時)

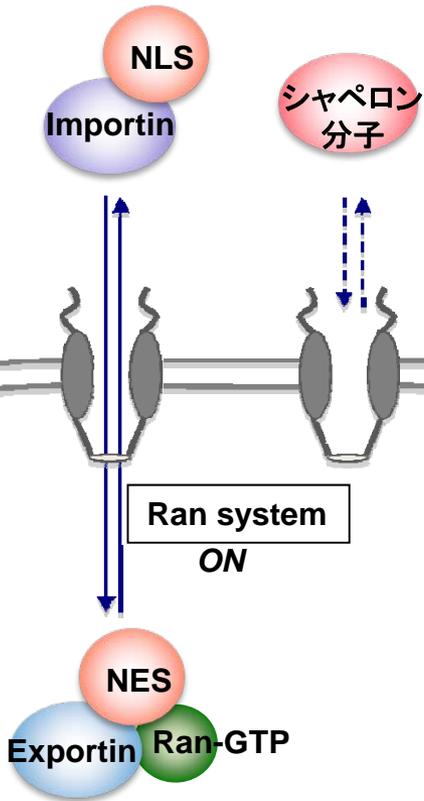


核と細胞質の間で情報分子を交換することで
細胞は、恒常性を維持し、外界刺激に応答し、増殖や分化する

細胞はストレスでダメージを受けるが、それを修復する能力をもつ。ストレス応答時に働く新規輸送反応は、ストレスダメージから細胞を回復させるのに重要である

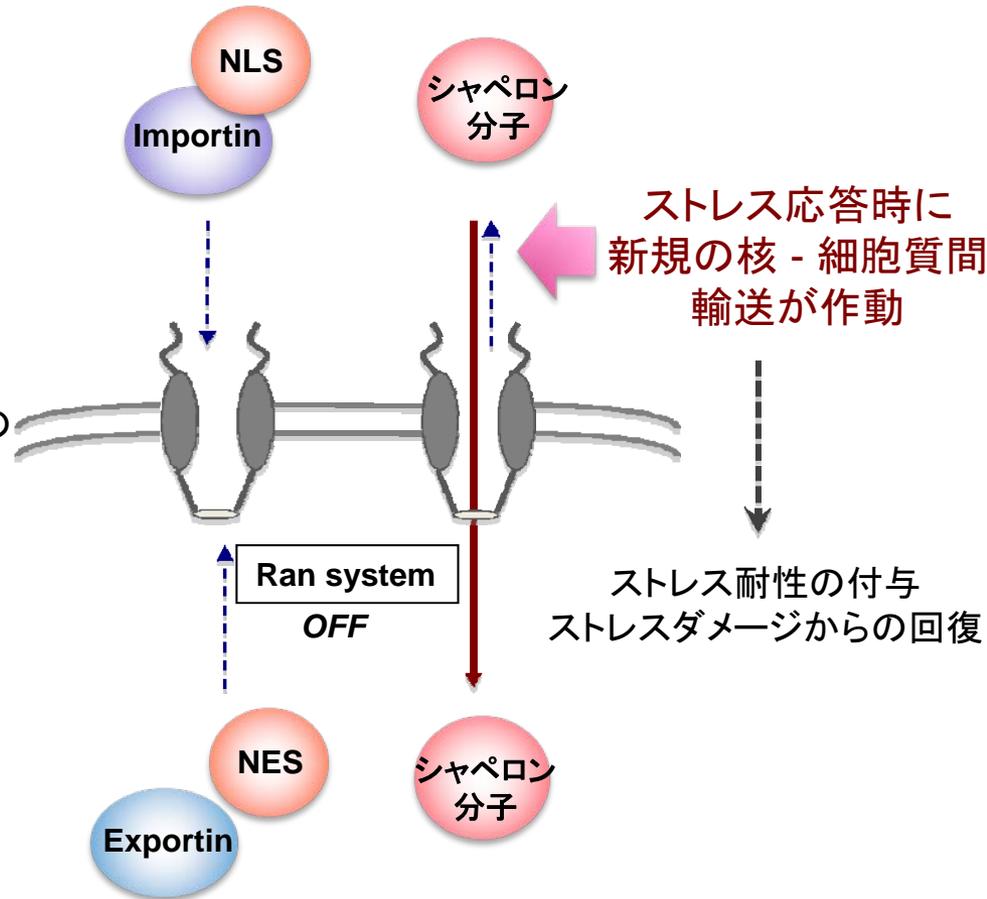


正常時の輸送反応



正常時は分子シャペロンの核内輸送は活発ではない

ストレス応答時の輸送反応



ストレス応答時は正常時の輸送反応が遮断されて、分子シャペロンの核内輸送が活発になる