

第28回慶應医学賞受賞記念講演会  
*The Keio Medical Science Prize 2023 Commemorative Lectures*

*Abstract*



小胞体ストレス応答の分子機構の解明

森 和俊 博士

京都大学・大学院理学研究科・生物科学専攻・生物物理学教室  
教授

新規に合成された分泌タンパク質や膜タンパク質の高次構造形成が行なわれる小胞体は、これらのタンパク質が正しい立体構造をとっているかどうか峻別する能力を有し、タンパク質の品質を管理するオルガネラとして知られている。正しく折り畳まれたタンパク質はゴルジ装置以降の分泌過程に進むことが許され、折り畳まれていないタンパク質は小胞体に留められる。小胞体内には高次構造形成を介助・促進する分子シャペロンやフォールディング酵素（小胞体シャペロン）が多種多量に存在し、通常、新生タンパク質は効率よく折り畳まれている。一方、折り畳みに失敗したタンパク質は細胞質に引き出され、ユビキチン・プロテアソーム系により分解される。この廃棄システムは小胞体関連分解機構 Endoplasmic Reticulum-Associated Degradation (ERAD) と呼ばれている。このように、折り畳みと分解という2つの相反する仕組みによって小胞体におけるタンパク質品質管理は成立している。

しかしながら、いわゆる小胞体ストレスと総括されている状況下で、小胞体内に高次構造の異常なタンパク質が蓄積すると小胞体ストレス応答（英語では Unfolded Protein Response; UPR）が活性化される。UPRは、小胞体ストレスを感知し小胞体膜を貫いたシグナル伝達を行うことができる小胞体膜貫通型タンパク質によって媒介され、哺乳動物では、IRE1、PERK、ATF6 というユビキタスに発現している3つのタンパク質が重要な役割を果たしている。これら3つの経路の活性化により、新規合成タンパク質がそれ以上小胞体内に送り込まれないように翻訳を抑制する小胞体の負荷軽減、小胞体シャペロンの転写誘導による折り畳み容量の増強、ERAD 因子の転写誘導による分解システムの活性化の3つの対応がなされ、小胞体の恒常性は維持される。それでもなお小胞体ストレスが持続する場合は、細胞がアポトーシスを起こし排除される。

本講演では、最先端の研究成果を交えながら、小胞体ストレス応答および小胞体関連分解の分子機構、進化、生理的意義ならびに疾患への関与・治療への道筋等についてお話ししたい。

第28回慶應医学賞受賞記念講演会  
*The Keio Medical Science Prize 2023 Commemorative Lectures*

*Abstract*



**Elucidation of molecular mechanism  
of the unfolded protein response**

**Kazutoshi Mori, Ph.D.**

Professor, Department of Biophysics, Graduate School of Science,  
Kyoto University

The endoplasmic reticulum (ER), where newly synthesized secretory and transmembrane proteins are folded and assembled, has the ability to discriminate folded proteins from unfolded proteins and controls the quality of synthesized proteins. Only correctly folded molecules are allowed to move along the secretory pathway, whereas unfolded proteins are retained in the ER.

The ER contains a number of molecular chaperones and folding enzymes (ER chaperones hereafter), which assist productive folding of proteins, and therefore newly synthesized proteins usually gain correct tertiary and quaternary structures quite efficiently. Yet unfolded or misfolded proteins even after assistance of ER chaperones are retrotranslocated back to the cytosol, ubiquitinated and degraded by the proteasome. This disposal system is called ER-associated degradation (ERAD). Thus, the quality of proteins in the ER is ensured by two distinct mechanisms, productive folding and ERAD, which have opposite directions.

Under a variety of conditions collectively termed ER stress, however, unfolded or misfolded proteins accumulate in the ER, which in turn activates ER stress response or Unfolded Protein Response (UPR). The UPR is mediated by transmembrane proteins in the ER, and three ER stress sensors/transducers, namely IRE1, PERK and ATF6, operates ubiquitously in mammals. Thanks to these signaling pathways, translation is generally attenuated to decrease the burden on the folding machinery; transcription of ER chaperones is induced to augment folding capacity; and transcription of components of ERAD machinery is induced to enhance degradation capacity, leading to maintenance of the homeostasis of the ER. If ER stress sustains, cells undergo to apoptosis.

I will talk on the mechanism, evolution, and physiological importance of the UPR and ERAD as well as its involvement in development and progression of various diseases.