

## 第一〇六回日本学士院受賞者略歴

恩賜  
日本学士院賞

受賞者

森<sup>もり</sup>

和<sup>かず</sup>

俊<sup>とし</sup>



専攻学科学目 分子生物学

生年 昭和三十三年 七月

略歴 昭和五六年 三月

同 五八年 三月

同 六〇年 四月

同 六二年 九月

平成 元年 四月

同 五年一〇月

同 八年 四月

同 一一年 四月

同 一五年一月

京都大学薬学部製薬化学科卒業

京都大学大学院薬学研究科修士課程修了

岐阜薬科大学薬学部助手

薬学博士

米国テキサス大学博士研究員

(株)エイチ・エス・ピー研究所副主任研究員

(株)エイチ・エス・ピー研究所主任研究員

京都大学大学院生命科学研究所助教

京都大学大学院理学研究科教授(現在に至る)

## 薬学博士森 和俊氏の「小胞体ストレス

### 応答の発見と解明」に対する授賞審査要旨

タンパク質がゲノム情報によって規定された機能を果たすためには、それぞれに固有の立体構造を形成していなければならない。アンフィンゼン博士は一九五〇年代に「タンパク質の高次構造はアミノ酸配列に従って自発的に形成される」と提唱し、一九七二年にノーベル賞を授けられた。しかし一九八〇年代になると、細胞内はタンパク質の濃度が非常に高いために、このアンフィンゼンのドグマが成立しにくく、細胞にはタンパク質の高次構造形成を介助する一群のタンパク質—分子シャペロン（一九八八年命名）—が備えられていることが明らかになった。

ホルモンのような分泌タンパク質や受容体などの膜タンパク質は、小胞体膜結合性リソソームで合成されるが、小胞体内には分子シャペロンが多種多量に存在し、ここで正しい立体構造を獲得したタンパク質のみが小胞体を出て、分泌経路にのって目的地へと輸送されること が一九八〇年代後半に明らかになった。

さらに一九八八年に、小胞体に高次構造の異常なタンパク質が蓄

積すると、この小胞体ストレスシグナルが核へ伝えられ、小胞体局在性の分子シャペロン（以後、小胞体シャペロンと略す）をコードする遺伝子の転写が活性化され、転写誘導された小胞体シャペロンによって構造異常タンパク質の修復が行われることが報告された。この恒常性維持機構は小胞体ストレス応答と呼ばれている。

森 和俊氏は一九八九年に、小胞体から核への細胞内情報伝達を伴う転写誘導プログラムである小胞体ストレス応答の分子機構解析を開始した。まず出芽酵母を用いて、小胞体ストレスを感知するセンサーIRE1と転写因子HAC1を同定し、HAC1をコードするHAC1 mRNAがIRE1依存的なスプライシング受けるHAC1が産生されるといふ全く新奇な機構によってIRE1とHAC1の間がつかわれていることを見いだし、酵母の応答の主要経路を解明した。

森氏は次に哺乳動物小胞体ストレス応答の分子機構を解析し、酵母のIRE1-HAC1経路がIRE1-XBP1経路として保存されている上に、ATF6経路という酵母にはないシグナル伝達経路が存在することを明らかにした。

ATF6はセンサーと転写因子を兼ね備えた分子で、前駆体タンパク質として構成的に発現しているために、切断を受ければすぐに活性型の転写因子ATF6が出現する。これに対してXBP1の場合、ま

す *XBP1* mRNA がスプライシングされ、成熟型 mRNA が翻訳されて初めて活性型の転写因子 *XBP1* が出現するので時間がかかる。DNA 結合性を比較したところ、活性型 ATF6 より活性型 *XBP1* の方がより多くの遺伝子の転写を活性化することを見いだし、活性型 *XBP1* は小胞体シャペロンだけでなく、小胞体で構造異常になったタンパク質を細胞質に引き出してユビキチン・プロテアソーム系で分解する小胞体関連分解の構成因子をも転写誘導することを見いだした。

これらの差異に基づき、森氏は次のようなモデルを提唱している。小胞体内に構造異常タンパク質が蓄積すると、まず活性型 ATF6 が出現して小胞体シャペロンを転写誘導する。転写誘導された小胞体シャペロンにより構造異常タンパク質が巻き戻されれば応答は終了するが、巻き戻されないものがあれば、活性化型 *XBP1* が出現し、小胞体シャペロンだけでなく小胞体関連分解の構成因子をも転写誘導し、異常タンパク質の分解をも始める。このように、ATF6 経路による巻き戻しのみ（一方向性）から IRE1-*XBP1* 経路による巻き戻しと分解の両方を行う二方向性の相に時間依存的に転移することによって、多数のエネルギーを用いて合成したタンパク質が構造異常になったからと言って直ちに分解に回すことなく、できるだけ巻き戻して最大限に活用することができる。すなわ

ち、小胞体ストレス応答は進化と共に巧妙さを増している。

脊椎動物では ATF6 にはよく似た ATF6 $\alpha$  と ATF6 $\beta$  の 2 種が存在する。森氏は、ATF6 $\alpha$  あるいは ATF6 $\beta$  単独ノックアウトのマウスおよびメダカ、さらに ATF6 $\alpha$ ATF6 $\beta$  ダブルノックアウトマウスおよびメダカを作出して解析し、ATF6 が小胞体シャペロンを転写誘導する主要な因子であること（これに対して無脊椎動物では IRE1 が転写誘導を担っている）、ATF6 の機能完全喪失はマウスとメダカの初期発生過程に重篤な影響を及ぼすことを明らかにし、小胞体シャペロンは必要に応じてその発現量が適切に調節されることが、小胞体シャペロンの機能そのものと同程度に生体にとって重要であることを証明した。

以上のように森氏は、タンパク質の構造異常が細胞・生体にとって極めて重要な問題であることを明瞭に示し、小胞体のイメージを「分泌タンパク質の単なる通り道」という静的なものから「分泌タンパク質が正常か異常かを区別し、異常なら様々な手段をもって対応する」ダイナミックなオルガネラへと変貌させた。森氏の先導により小胞体ストレス応答の分子機構が明らかになると、多くの医学研究者がこの分野に参入し、糖尿病、肥満、インスリン抵抗性、パーキンソン病や筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患、炎症性腸

炎、心不全、心筋症、動脈硬化など様々な疾患の発症・進展に関与していることが報告され、小胞体ストレス応答がこれらの治療や予防に役立つと期待されている。

## 主要な参考文献

1. Mori, K., Sant, A., Kohno, K., Normington, K., Gething, M.J. and Sambrook, J.F.: A 22 bp *cis*-acting element is necessary and sufficient for the induction of the yeast *KAR2* (BiP) gene by unfolded proteins. *EMBO J.*, 11: 2583–2593, 1992.
2. Mori, K., Ma, W., Gething, M.J. and Sambrook, J.: A transmembrane protein with a *cdc2/CDC28*-related kinase activity is required for signaling from the ER to the nucleus. *Cell*, 74: 743–756, 1993.
3. Mori, K., Kawahara, T., Yoshida, H., Yanagi, H. and Yura, T.: Signaling from endoplasmic reticulum to nucleus: transcription factor with a basic-leucine zipper motif is required for the unfolded protein-response pathway. *Genes Cells*, 1: 803–817, 1996.
4. Kawahara, T., Yanagi, H., Yura, T. and Mori, K.: Endoplasmic reticulum stress-induced mRNA splicing permits synthesis of transcription factor Hac1p/Ern4p that activates the unfolded protein response. *Mol. Biol. Cell*, 8: 1845–1862, 1997.
5. Kawahara, T., Yanagi, H., Yura, T. and Mori, K.: Unconventional splicing of *HAC1/ERN4* mRNA required for the unfolded protein response: sequence-specific and non-sequential cleavage of the splice sites. *J. Biol. Chem.*, 273: 1802–1807, 1998.
6. Yoshida, H., Haze, K., Yanagi, H., Yura, T. and Mori, K.: Identification of the *cis*-acting endoplasmic reticulum stress response element responsible for transcriptional induction of mammalian glucose-regulated proteins: involvement of basic-leucine zipper transcription factors. *J. Biol. Chem.*, 273: 33741–33749, 1998.
7. Haze, K., Yoshida, H., Yanagi, H., Yura, T. and Mori, K.: Mammalian transcription factor ATF6 is synthesized as a transmembrane protein and activated by proteolysis in response to endoplasmic reticulum stress. *Mol. Biol. Cell*, 10: 3787–3799, 1999.
8. Mori, K., Ogawa, N., Kawahara, T., Yanagi, H. and Yura, T.: mRNA splicing-mediated C-terminal replacement of transcription factor Hac1p is required for efficient activation of the unfolded protein response. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97: 4660–4665, 2000.
9. Yoshida, H., Okada, T., Haze, K., Yanagi, H., Yura, T. and Mori, K.: ATF6 activated by proteolysis directly binds in the presence of NF-Y (CBF) to the *cis*-acting element responsible for the mammalian unfolded protein response. *Mol. Cell. Biol.*, 20: 6755–6767, 2000.
10. Mori, K.: Tripartite management of unfolded proteins in the endoplasmic reticulum (review). *Cell*, 101: 451–454, 2000.
11. Haze, K., Okada, T., Yoshida, H., Yanagi, H., Yura, T., Negishi, M. and Mori, K.: Identification of the G13 (cAMP-response-element-binding protein-related protein) gene product related to activating transcription factor 6 as a transcriptional activator of the mammalian unfolded protein response. *Biochem. J.*, 355: 19–28, 2001.
12. Yoshida, H., Okada, T., Haze, K., Yanagi, H., Yura, T., Negishi, M. and Mori, K.: Endoplasmic reticulum stress-induced formation of transcription factor complex ERF5 including NF-Y (CBF) and activating transcription factors 6 $\alpha$  and 6 $\beta$  that activates the mammalian unfolded protein response. *Mol. Cell. Biol.*, 21: 1239–1248, 2001.
13. Yoshida, H., Matsui, T., Yamamoto, A., Okada, T. and Mori, K.: XBP1 mRNA is induced by ATF6 and spliced by IRE1 in response to ER stress to produce a

- highly active transcription factor. *Cell*, 107: 881–891, 2001.
14. Yoshida, H, Matsui, T, Hosokawa, N, Kaufman, RJ, Nagata, K, and Mori, K: A time-dependent phase shift in the mammalian unfolded protein response. *Dev. Cell*, 4: 265–271, 2003.
15. Nakanaka, S, Yoshida, H, Kano, F, Murata, M, and Mori, K: Activation of mammalian unfolded protein response is compatible with the quality control system operating in the endoplasmic reticulum. *Mol. Biol. Cell*, 15: 2537–2548, 2004.
16. Oda, Y, Okada, T, Yoshida, H, Kaufman, RJ, Negata, K, and Mori, K: Derlin-2 and Derlin-3 are regulated by the mammalian unfolded protein response and are required for ER-associated degradation. *J. Cell Biol.*, 172: 383–393, 2006.
17. Yamamoto, K, Sato, T, Matsui, T, Sato, M, Okada, T, Yoshida, H, Harada, A, and Mori, K: Transcriptional induction of mammalian ER quality control proteins is mediated by single or combined action of ATF6 $\alpha$  and XBP1. *Dev. Cell*, 13: 365–376, 2007.
18. Yamamoto, K, Takahara, K, Oyadomari, S, Okada, T, Sato, T, Harada, A, and Mori, K: Induction of liver steatosis and lipid droplet formation in ATF6 $\alpha$ -knockout mice burdened with pharmacological endoplasmic reticulum stress. *Mol. Biol. Cell*, 21: 2975–2986, 2010.
19. Ishikawa, T, Okada, T, Ishikawa-Fujiwara, T, Todo, T, Kamei, Y, Shigenobu, S, Tanaka, M, Saito, TL, Yoshimura, J, Morishita, S, Toyoda, A, Sakaki, Y, Taniguchi, Y, Takeda, S, and Mori, K: ATF6 $\alpha$ / $\beta$ -mediated adjustment of ER chaperone levels is essential for development of the notochord in medaka fish. *Mol. Biol. Cell*, 24: 1387–1395, 2013.
20. Horimoto, S, Ninagawa, S, Okada, T, Koba, H, Sugimoto, T, Kamiya, Y, Kato, K, Takeda, S, and Mori, K: The unfolded protein response transducer ATF6 represents a novel transmembrane-type endoplasmic reticulum-associated degradation substrate requiring both mannose trimming and SEL1L protein. *J. Biol. Chem.*, 288: 31517–31527, 2013.
21. Ninagawa, S, Okada, T, Sunimoto, Y, Kamiya, Y, Kato, K, Horimoto, S, Ishikawa, T, Takeda, S, Sakuma, T, Yamamoto, T, and Mori, K: EDEM2 initiates mammalian glycoprotein ERAD by catalyzing the first mannose trimming step. *J. Cell Biol.*, 206: 347–356, 2014.
22. Ninagawa, S, Okada, T, Sunimoto, Y, Horimoto, S, Sugimoto, T, Ishikawa, T, Takeda, S, Yamamoto, T, Suzuki, T, Kamiya, Y, Kato, K, and Mori, K: Forcible destruction of severely misfolded mammalian glycoproteins by the non-glycoprotein ERAD pathway. *J. Cell Biol.*, 211: 775–784, 2015.