

ER ストレス誘導性アポトーシスのシグナル伝達

Signal transduction of ER stress-induced apoptosis

恵口 豊

大阪大学大学院医学系研究科遺伝子学, SORST, JST 助教授

The endoplasmic reticulum (ER) is an organelle that regulates the synthesis, folding, and trafficking of secretory or membrane proteins, as well as intracellular calcium homeostasis. A variety of insults are known to induce the disturbance of homeostasis and cause accumulation of incorrectly folded proteins in the ER, namely ER stress. Cells exposed to ER stress can display various responses, including the unfolded protein response (UPR) and apoptosis, the latter of which has been implicated in the pathogenesis of several neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease.

Several mechanisms that activate apoptotic signaling pathways have been reported, such as increase in the transcription of CHOP/GADD153, recruitment of TRAF2 to activated IRE1 α and subsequent JNK activation, or activation of caspase-12. Because caspase-12 KO mice display partial resistance to ER stress-induced apoptosis and A β -induced apoptosis, the caspase should play critical role in ER stress-induced apoptosis in rodents. However, it is controversial whether similar mechanisms operate in humans, because the caspase-12 gene is not functional genetically in humans. We found that human caspase-4, a member of caspase-1 subfamily that includes caspase-12, is localized to the ER membrane, and is specifically cleaved by ER stress-inducing treatment. Furthermore, a reduction of caspase-4 expression by siRNA decreases ER stress-induced apoptosis in some cell lines. Caspase-4 is also cleaved by administration of A β , and A β -induced apoptosis is reduced by siRNAs to caspase-4. Thus, caspase-4 can function as an ER stress-specific caspase in human, and may be involved in pathogenesis of Alzheimer's disease.

Activation of initiator caspases is often achieved by oligomerization of the adaptor molecules bound to the caspases, such as Apaf-1 for caspase-9 and FADD for caspase-8. Caspases-4 and 12 could be activated by the similar mechanisms. RTN-x_S, also known as Nogo-B, is a member of the reticulon family localized on the endoplasmic reticulum (ER). Reduction of the level of RTN-x_S by expression of an antisense RNA specifically inhibited apoptosis caused by ER stress. RTN-x_S could bind to caspase-4 and caspase-12, and oligomerization of RTN-x_S was enhanced by ER stress, but not by other stimuli. Enforced dimerization of RTN-x_S-FKBP fusion protein caused apoptotic cell death. These results suggest that RTN-x_S is the first ER-localizing molecule so far reported acting as an adaptor molecule, which binds to pro-caspases and activates them through its oligomerization in response to ER stress.

アポトーシスは細胞内の様々なオルガネラに対する刺激により誘導される。例えば、核におけるDNA傷害や、小胞体機能障害による小胞体ストレス、酸化ストレスによるミトコンドリア傷害などの各種オルガネラで生じる変化は最終的にアポトーシスを誘導する。従って、それぞれのオルガネラのアポトーシスシグナルの発信の場としての機能が最近注目されている。中でも小胞体ストレスによって誘導されるアポトーシスは、いくつかの神経変性疾患や脳虚血後に見られる神経系細胞死の原因の一つとして想定されており、そのシグナル伝達の解明が求められている。

小胞体は、分泌タンパク質や膜タンパク質の合成とその品質管理を行うオルガネラである。何らかの理由により小胞体に変性したタンパク質が蓄積すると、小胞体はこれをストレスとして感知すると考えられる。細胞は、このストレスを解消するためにUPRやERADと呼ばれる様々な応答を示すが、大量、あるいは長期的な小胞体ストレスに細胞がさらされると、細胞はアポトーシスに陥る。現在、小胞体ストレス誘導性アポトーシスのシグナル伝達系のモデルとして、小胞体に局在するcaspase-12の選択的活性化モデル、小胞体ストレスセンサーIRE1とTRAF2/ASK1複合体形成によるJNK経路の活性化モデル、IRE, PERK, ATF6によるアポトーシス誘導因子CHOP/GADD153の発現誘導モデル、カルシウム等によるプロテアーゼ活性化モデルなどの様々なものが提唱されているが、その初期反応も含め、依然として未解明な部分が多い。

近年、caspase-12 KOマウスでは小胞体ストレス誘導性アポトーシスとアミロイドβによる細胞死が緩和されることが明らかとなり、少なくとも一部の細胞では小胞体ストレスにより小胞体上でCaspaseが活性化すると考えられている。ヒトではcaspase-12がpseudogeneになっているが、最近我々は、これに構造上類似しているが、これまで機能が未知であったヒトcaspase-4がヒト細胞中でcaspase-12の機能を担っていることを発見した (J. Cell Biol. 2004, 165:347)。一般に、Caspase Cascadeの最上流に位置するInitiator caspaseは、これに結合するアダプター分子の会合を介して活性化される。最近我々は、小胞体膜に局在するレティキュロンファミリーに属するRTN-x_S (別名Nogo-B) が小胞体ストレス誘導性アポトーシスに関与していることを見出した。RTN-x_Sは、マウスcaspase-12やヒトcaspase-4に結合する。また小胞体ストレスにより特異的にRTN-x_Sの2量体化が促進される。さらに、RTN-x_Sを細胞内で強制的に2量体化すると、2量体化依存的にアポトーシスが誘導された。これらの知見は、RTN-x_Sが小胞体膜上で、多量体化を介して上流のシグナルをカスペーゼの活性化に転換する「アダプター分子」として機能していることを強く示唆している。

現在、上記の解析に加えて、小胞体ストレス誘導性アポトーシスに促進的に働く新規因子の遺伝学的な探索も試みている。これに関してもあわせて議論したい。

氏名と所属の正式名称

恵口 豊

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2

大阪大学大学院医学系研究科 未来医療開発専攻 ポストゲノム疾患解析学講座 細胞死制御,
SORST, JST

Yutaka Eguchi

Lab. of Molecular Genetics, Osaka University Graduate School of Medicine, and SORST of JST
2-2 Yamadaoka, Suita Osaka, 565-0871, JAPAN