

細胞死を司るカルシウム動態の制御機構

IRBIT controls apoptosis by interacting with Bcl2l10

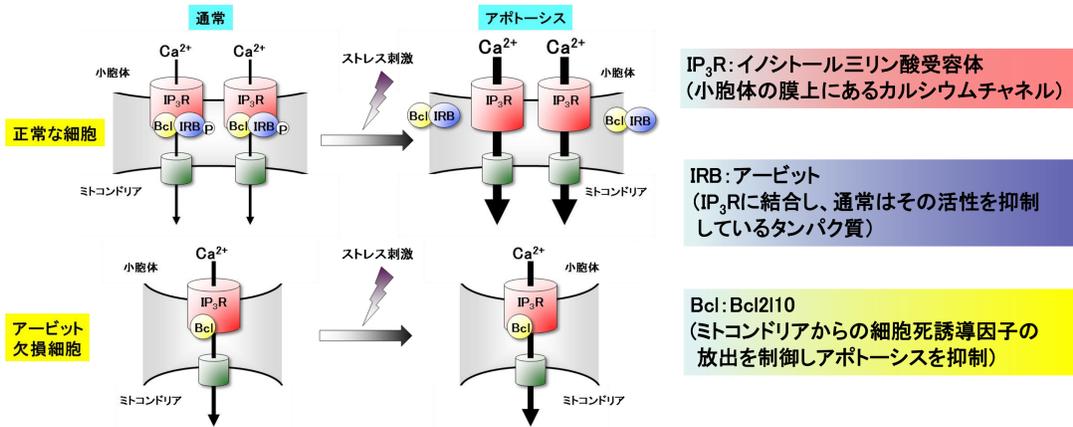
- 小胞体からミトコンドリアへのCa²⁺の移動が「アービット (IRBIT)」により制御されていることを解明
⇒ アポトーシスと関連する疾患発症の分子機構解明、創薬への応用へ
- 関連技術として、細胞内カルシウム濃度制御剤・トランスグルタミナーゼ阻害剤の物質特許保有

【技術の概要】

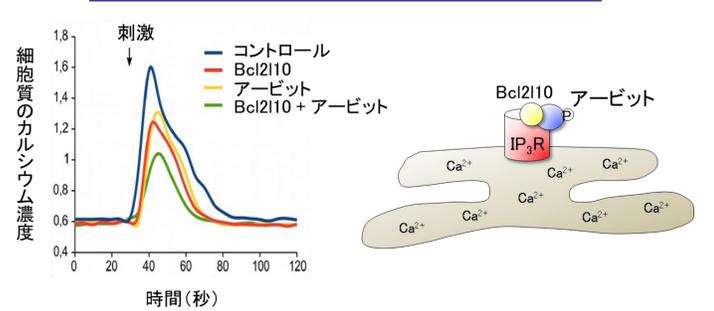
本技術は、細胞内カルシウムチャンネルの制御因子「アービット (IRBIT)」によるアポトーシスの制御に関する。アービット欠損細胞を作製・解析した結果、当該欠損細胞ではアポトーシスが起こりにくかった。また、小胞体-ミトコンドリア接触部位の構造に異常が見られ、小胞体からミトコンドリアへのCa²⁺の移動が阻害されていた。さらにBcl2l10タンパク質がイノシトール三リン酸受容体 (IP₃R) のCa²⁺放出活性を阻害してアポトーシスを抑制すること、アービットがBcl2l10の抗アポトーシス作用を抑制することを見いだした。これらの結果は、アービットが小胞体-ミトコンドリア接触部位の形成、あるいは安定化を促進し、IP₃Rを介したCa²⁺の動きを制御することにより、アポトーシスが誘導されることを示している。

注) 本技術の詳細については右記URLをご参照ください <http://www.jst.go.jp/chizai/news/biojapan2017.html>

アービットが小胞体-ミトコンドリア間のCa²⁺の動きとアポトーシスを制御するメカニズム

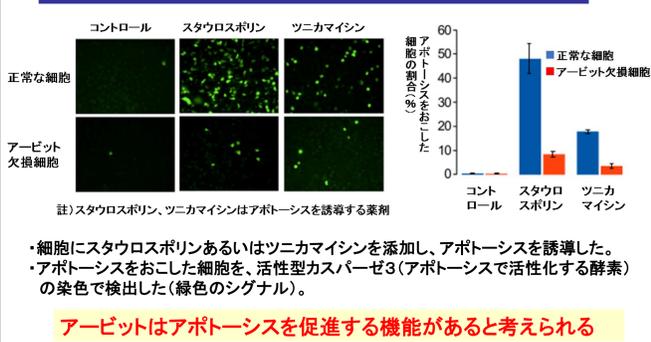


Bcl2l10とアービットは共にIP₃Rに結合して、そのカルシウム放出活性を抑制する

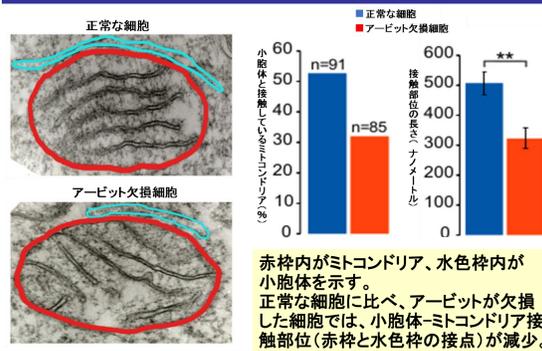


IP₃Rのカルシウム放出活性を測定した。Bcl2l10 (赤) あるいはアービット (黄) を過剰発現させると、IP₃R活性が抑制された。Bcl2l10とアービットの両方 (緑) を過剰発現させると、IP₃R活性がさらに抑制された。

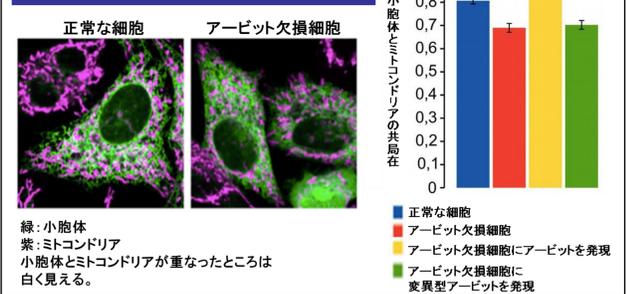
アービット欠損細胞はアポトーシスをおこしにくい



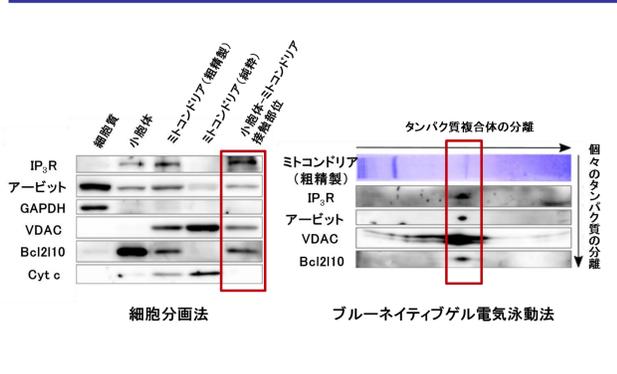
小胞体-ミトコンドリア接触部位の電子顕微鏡観察



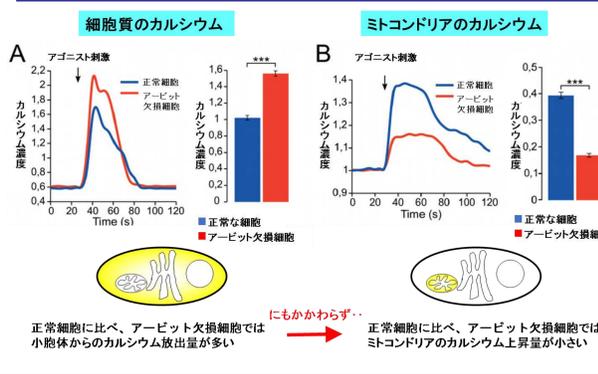
アービット欠損細胞では小胞体-ミトコンドリア接触部位が減少している



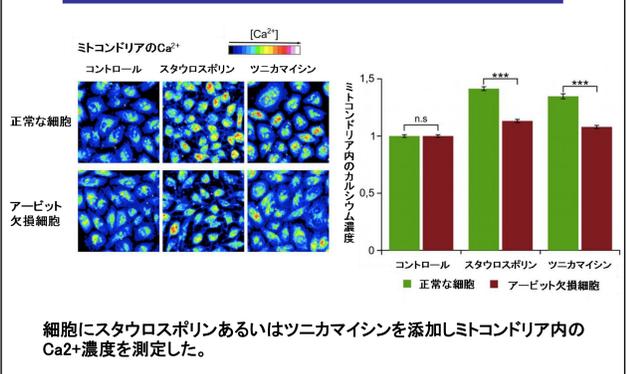
アービット、Bcl2l10、IP₃Rは、タンパク質複合体として、小胞体-ミトコンドリア接触部位にある



アービット欠損細胞では小胞体からミトコンドリアへのカルシウム移動が減少している



アービット欠損細胞ではストレス刺激によるミトコンドリアのCa²⁺の濃度上昇が小さい



【想定される用途】

- 自己免疫疾患・がん・神経変性疾患の発症に関する分子機構の解明、創薬のための評価系構築

【ライセンス可能な関連特許】

- IP₃受容体結合タンパク質による細胞内標的分子の制御 (特許第5146944号、WO2007108557)
- トランスグルタミナーゼによるIP₃レセプターの修飾 (特許第5604948号)
- 新規ビスホウ素化合物 (特許第5360635号、WO2006JP323492)
- 小胞体カルシウムATPアーゼ動態指示薬及びその利用 (WO2012096384)
- 蛋白質架橋阻害剤 (特許第5606913号、WO2010018837)
- 蛋白質架橋阻害剤およびその用途 (特許第5246715号、WO2011055561)

【紹介可能な関連特許】

- トリパノソーム関連疾患治療薬、トリパノソーム原虫の殺虫方法およびその利用 (特開2015-74629)
- 高親和性IP₃結合ポリペプチド (特許第3538611号)
- 新規IP₃受容体結合タンパク質とIP₃指示薬 (特許第4219648号)

代表発明者:

御子柴 克彦
国立研究開発法人 理化学研究所
脳科学総合研究センター
発生神経生物研究チーム
シニアチームリーダー

連絡先 : JST知的財産マネジメント推進部
ライセンス担当

phone: +81-3-5214-8486

e-mail: license@jst.go.jp