

細胞死を司る

カルシウム動態の制御機構を解明

ーアービット (IRBIT) が小胞体ーミトコンドリア間の
Ca²⁺の移動を制御ー



共同研究チーム

個人情報につき、削除しております。



アポトーシス：プログラムされた細胞死

多細胞生物にみられる細胞の死に方の一つ

不要になった細胞や損傷を受けた細胞が
積極的に自滅して個体を健全な状態に保つメカニズム

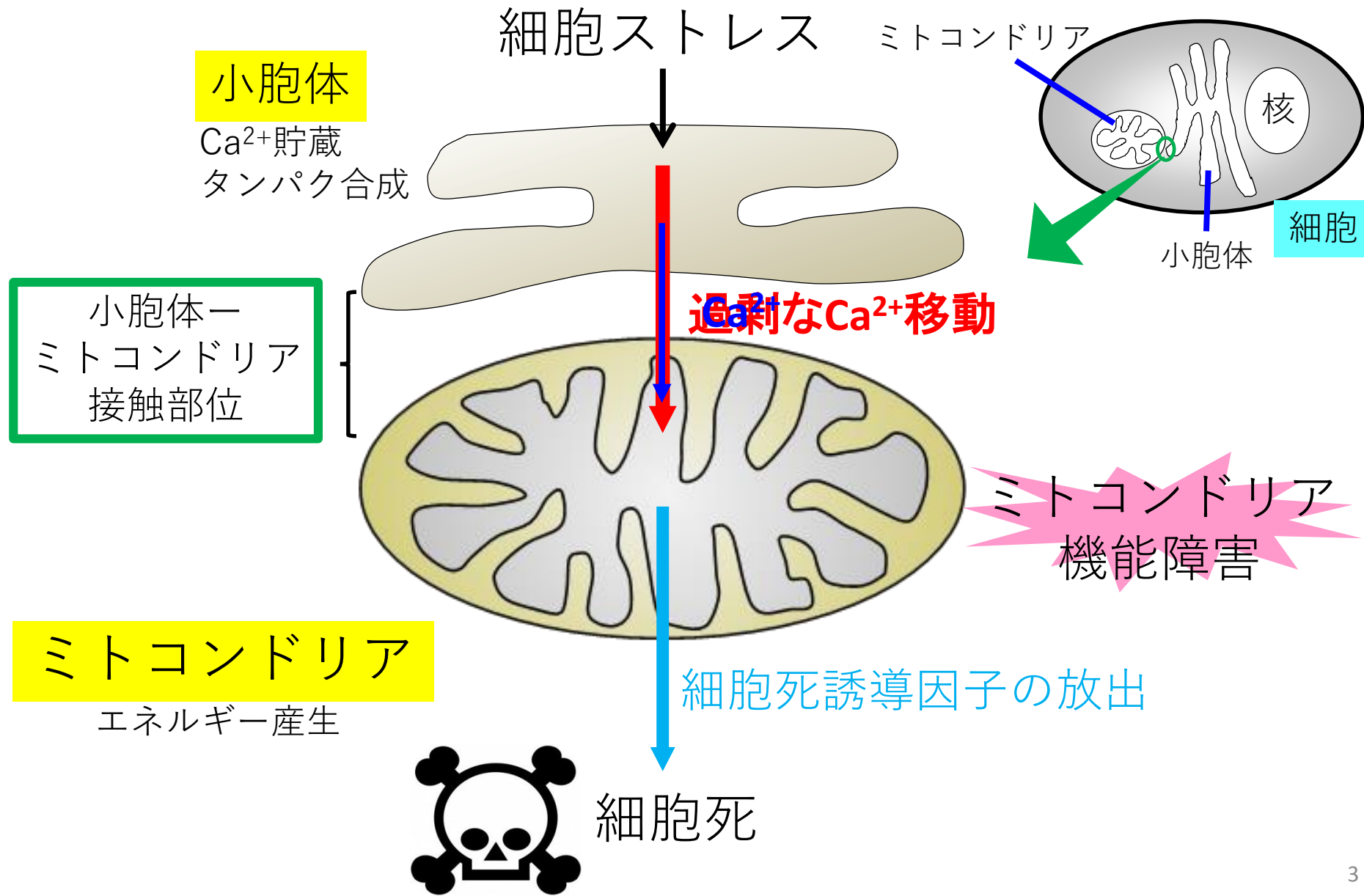
胎児の手の水かき、両生類の尾の退化、神経回路網の形成等
虚血、酸化ストレス、感染、DNA損傷などの
外界ストレスによる細胞死

アポトーシスの異常



癌化、形態形成異常、神経発達障害

小胞体からミトコンドリアへの過剰量のCa²⁺流入がアポトーシスを引き起こす

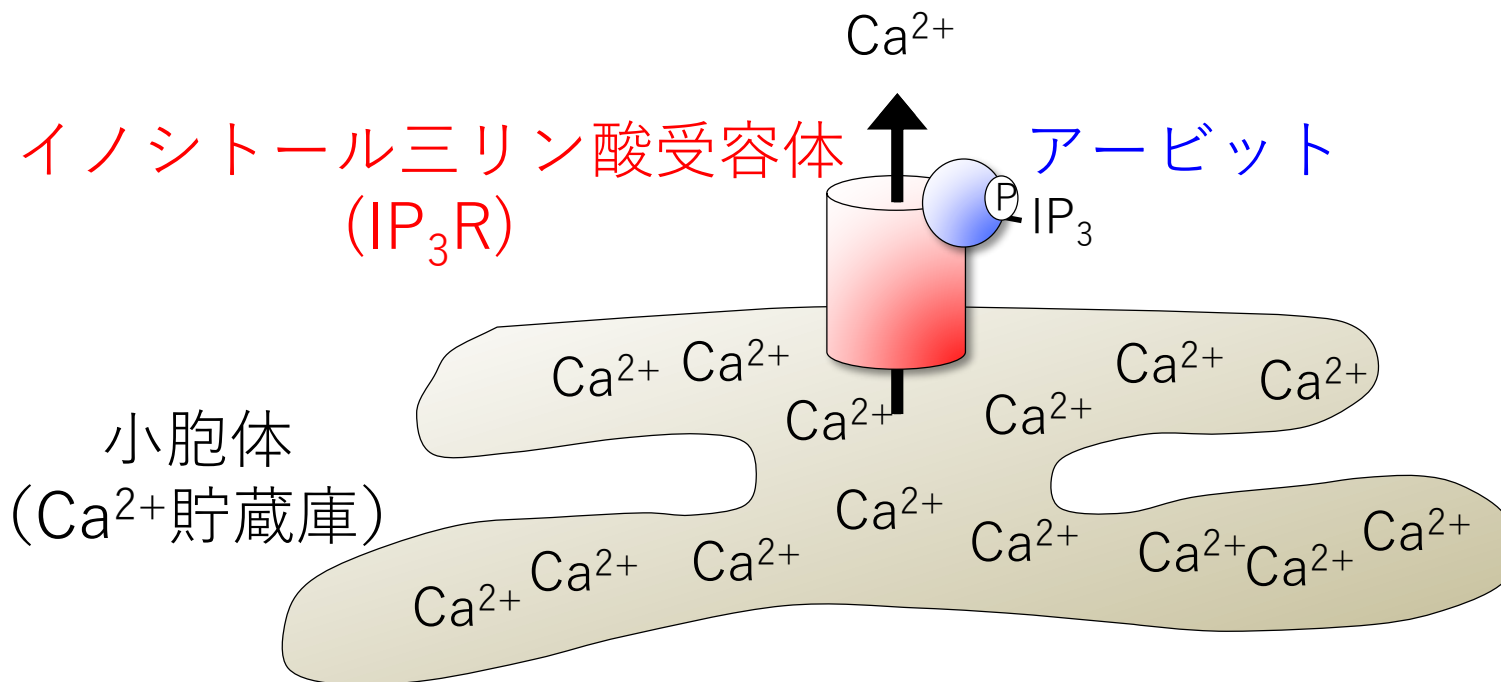


イノシトール三リン酸受容体 (IP₃R)

小胞体の膜上にあるカルシウムチャネル
(Ca²⁺の通り道となるタンパク質)

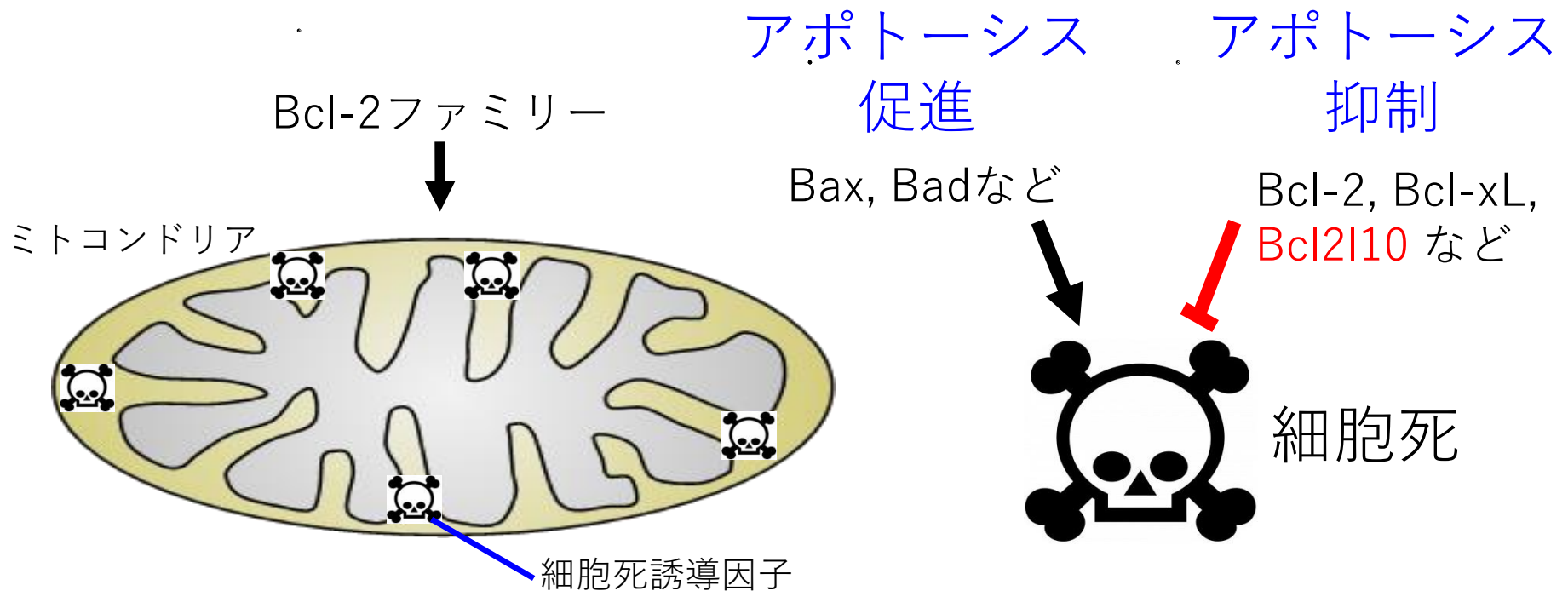
アービット (IRBIT)

IP₃Rに結合し、通常はその活性を抑制しているタンパク質



Bcl-2 ファミリータンパク質

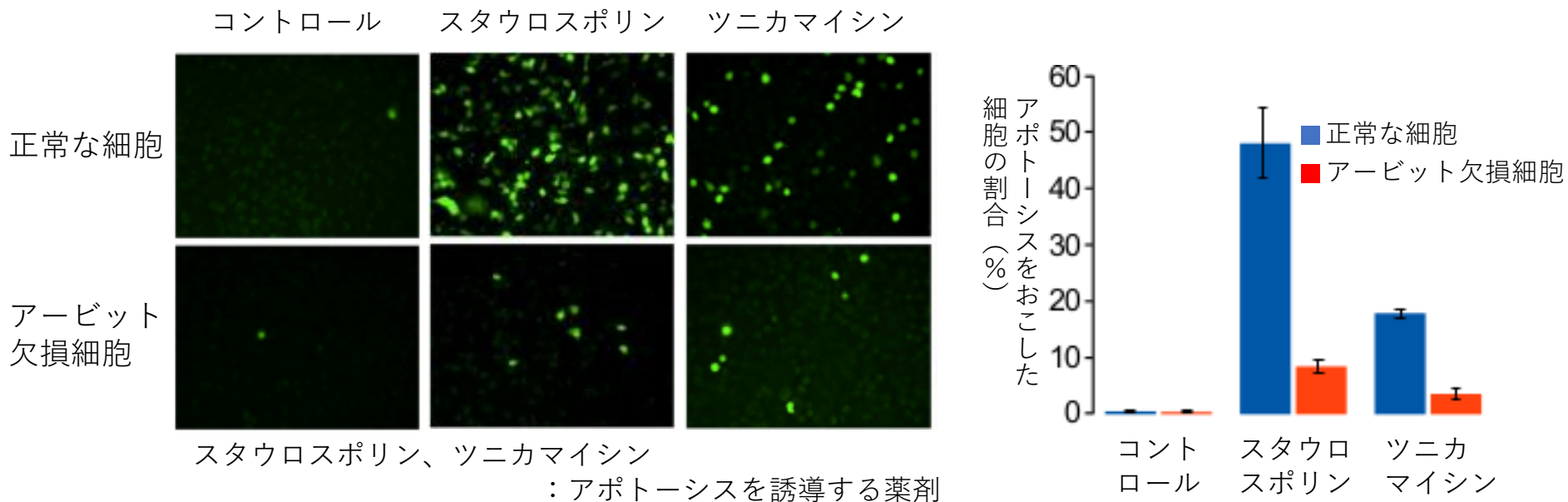
- アポトーシスを制御するタンパク質群。約 20 種類存在する。
- ミトコンドリアからの細胞死誘導因子の放出を制御する。
- アポトーシスを誘導するグループと抑制するグループに分類される。



研究目的

アポトーシスの分子機構を明らかにするために、
小胞体-ミトコンドリア間のCa²⁺の動きと、
それを制御するアービットとBcl2l10の役割を解析した

アービット欠損細胞はアポトーシスをおこしにくい

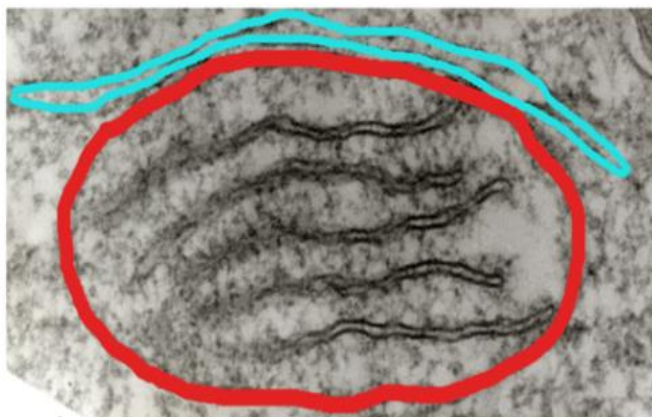


- ・細胞にスタウロスポリンあるいはツニカマイシンを添加し、アポトーシスを誘導した。
- ・アポトーシスをおこした細胞を、活性型カスパーゼ3（アポトーシスで活性化する酵素）の染色で検出した（緑色のシグナル）。

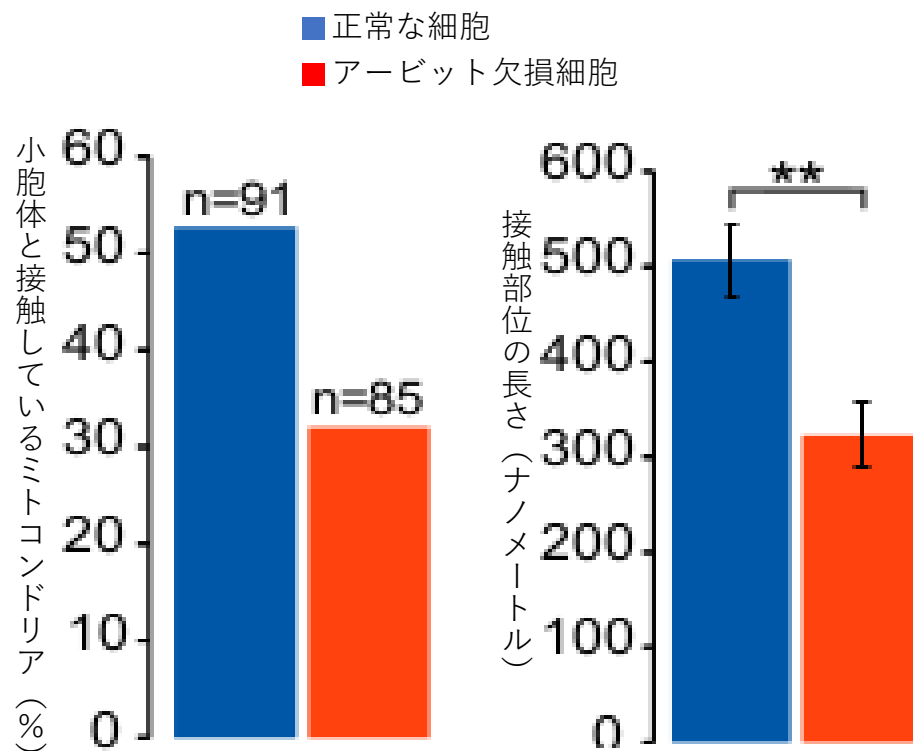
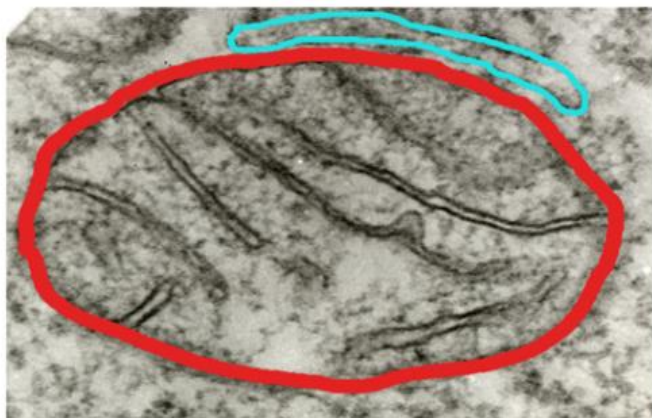
アービットはアポトーシスを促進する機能があると考えられる

電子顕微鏡による小胞体-ミトコンドリア接触部位の観察

正常な細胞



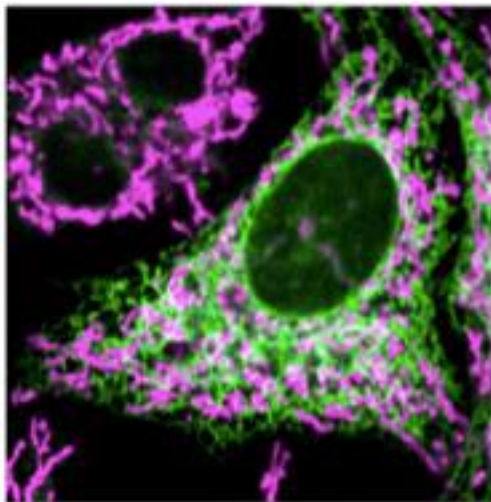
アービット欠損細胞



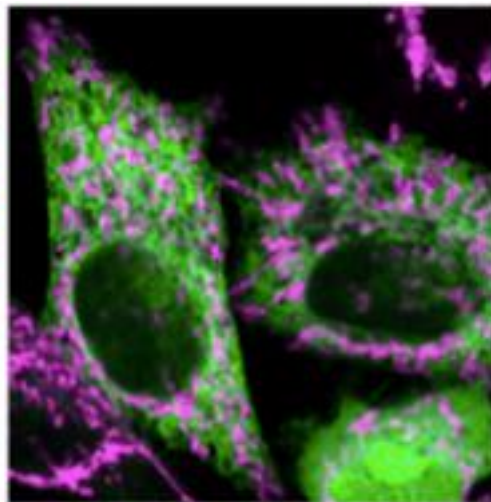
赤枠内がミトコンドリア、水色枠内が小胞体を示す。
正常な細胞に比べ、アービットが欠損した細胞では、小胞体-ミトコンドリア接触部位（赤枠と水色枠の接点）が減少している。

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

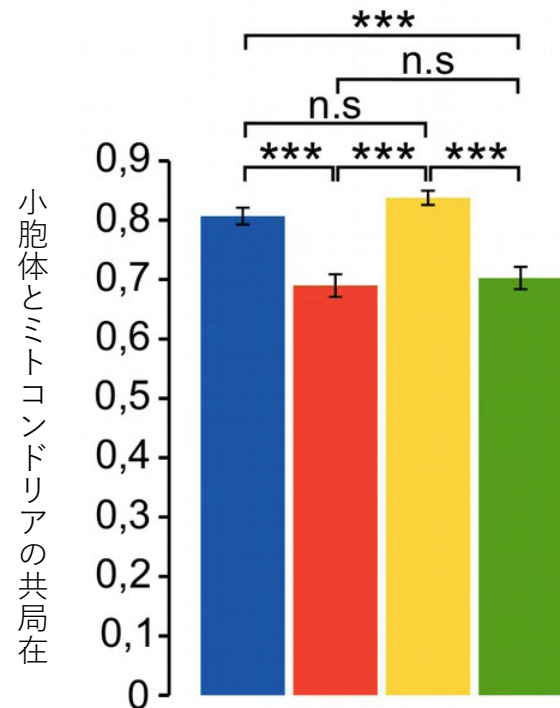
正常な細胞



アービット欠損細胞

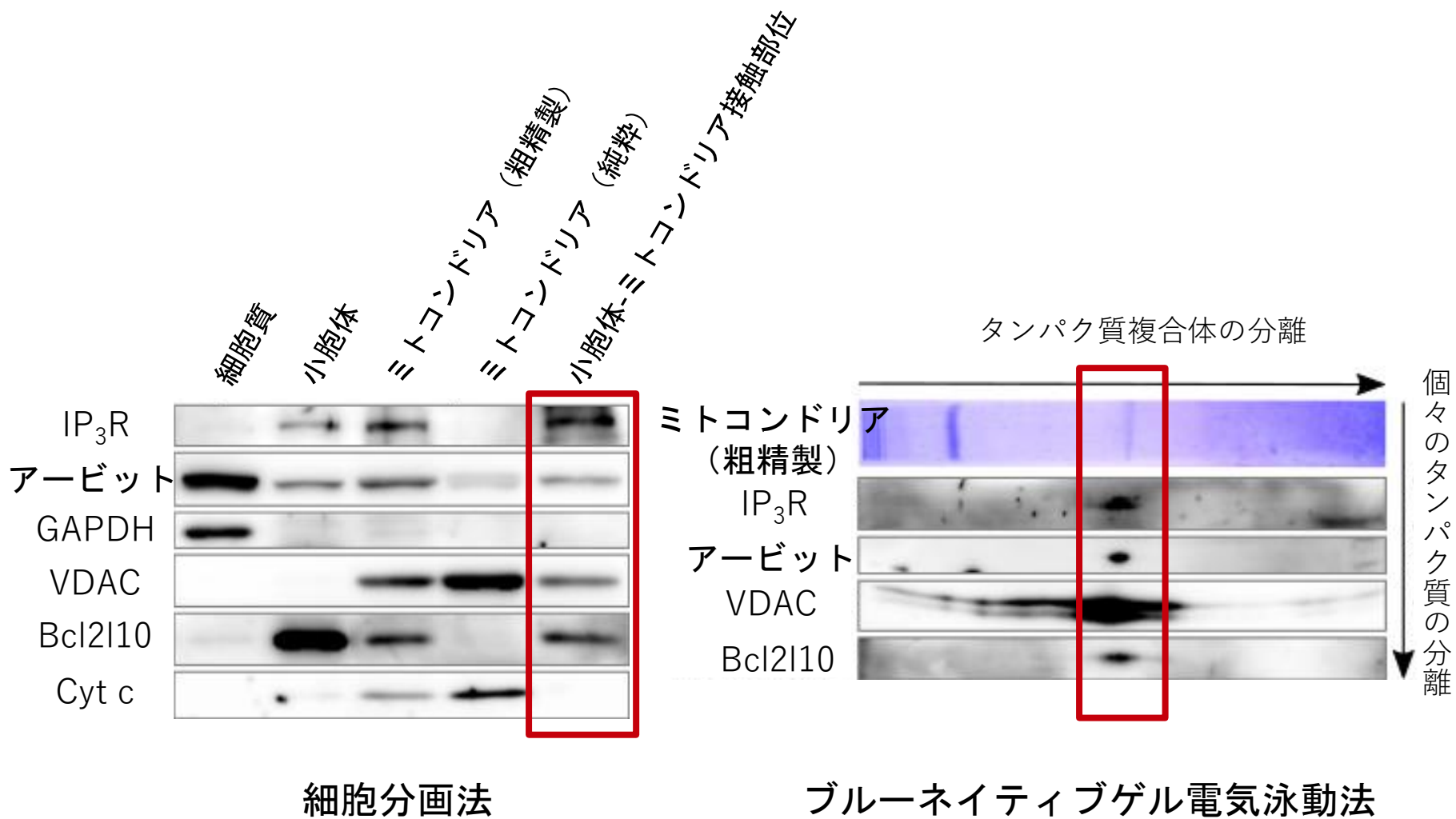


緑：小胞体
紫：ミトコンドリア
小胞体とミトコンドリアが重なったところは
白く見える。



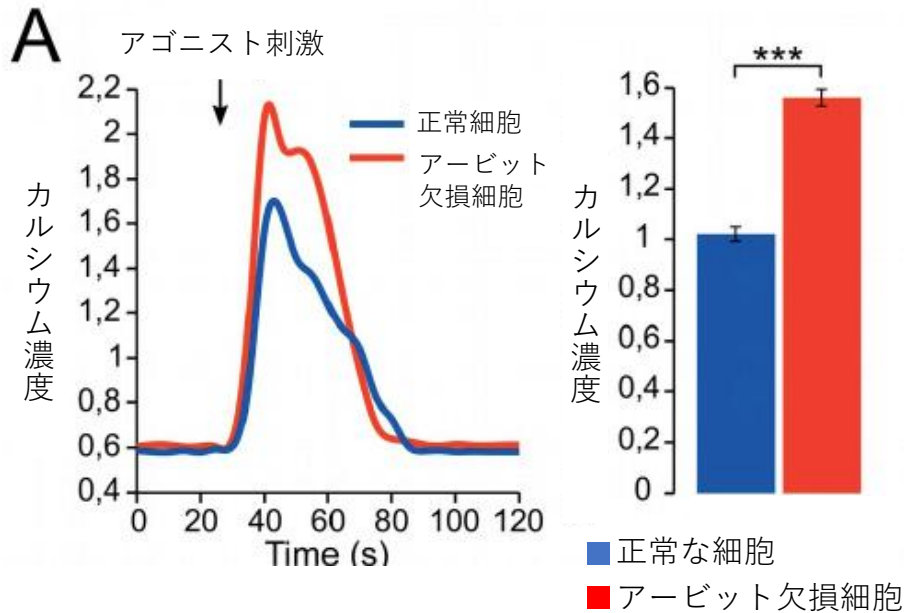
- 正常な細胞
- アービット欠損細胞
- アービット欠損細胞にアービットを発現
- アービット欠損細胞に変異型アービットを発現

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

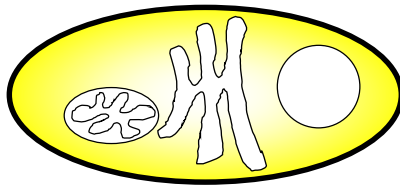
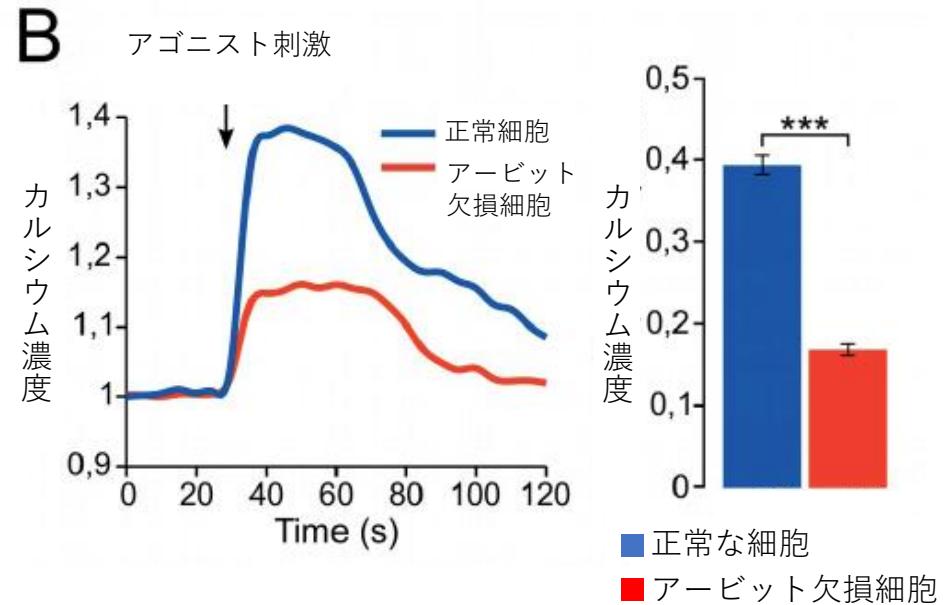


アービット欠損細胞では小胞体からミトコンドリアへのカルシウムの移動が減少している

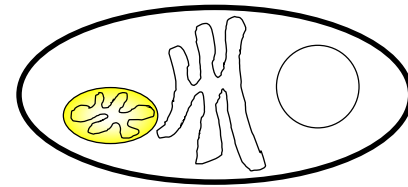
細胞質のカルシウム



ミトコンドリアのカルシウム



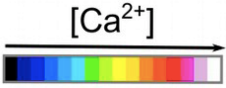
にもかかわらず..



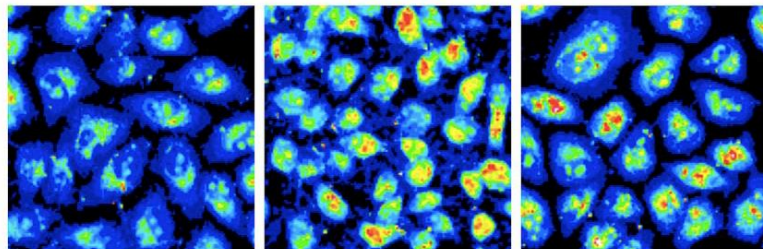
正常細胞に比べ、アービット欠損細胞では小胞体からのカルシウム放出量が多い

正常細胞に比べ、アービット欠損細胞ではミトコンドリアのカルシウム上昇量が小さい

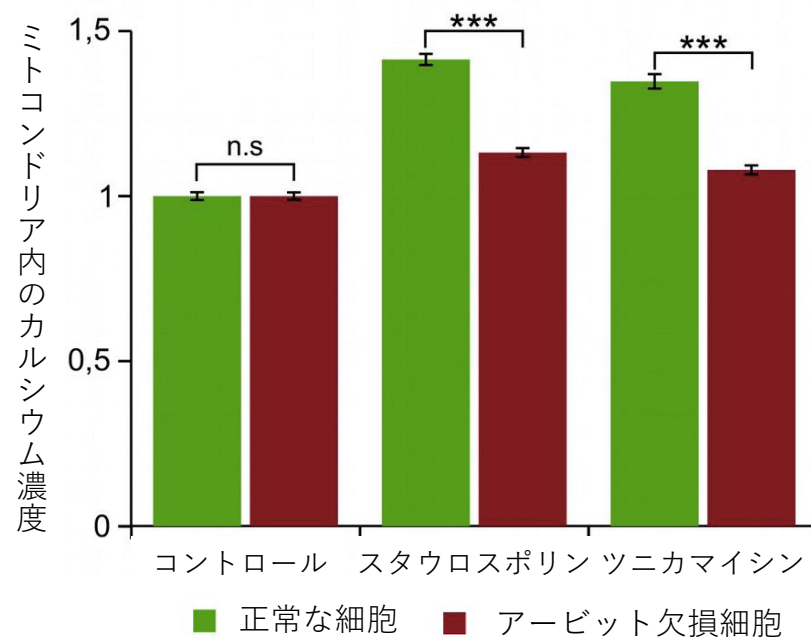
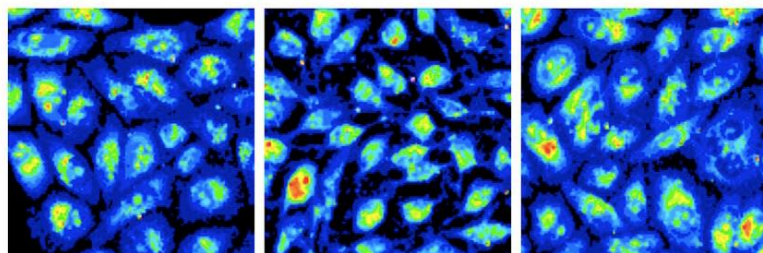
アービット欠損細胞ではストレス刺激による ミトコンドリアのCa²⁺の濃度上昇が小さい

ミトコンドリアのCa²⁺  [Ca²⁺]
コントロール スタウロスポリン ツニカマイシン

正常な細胞

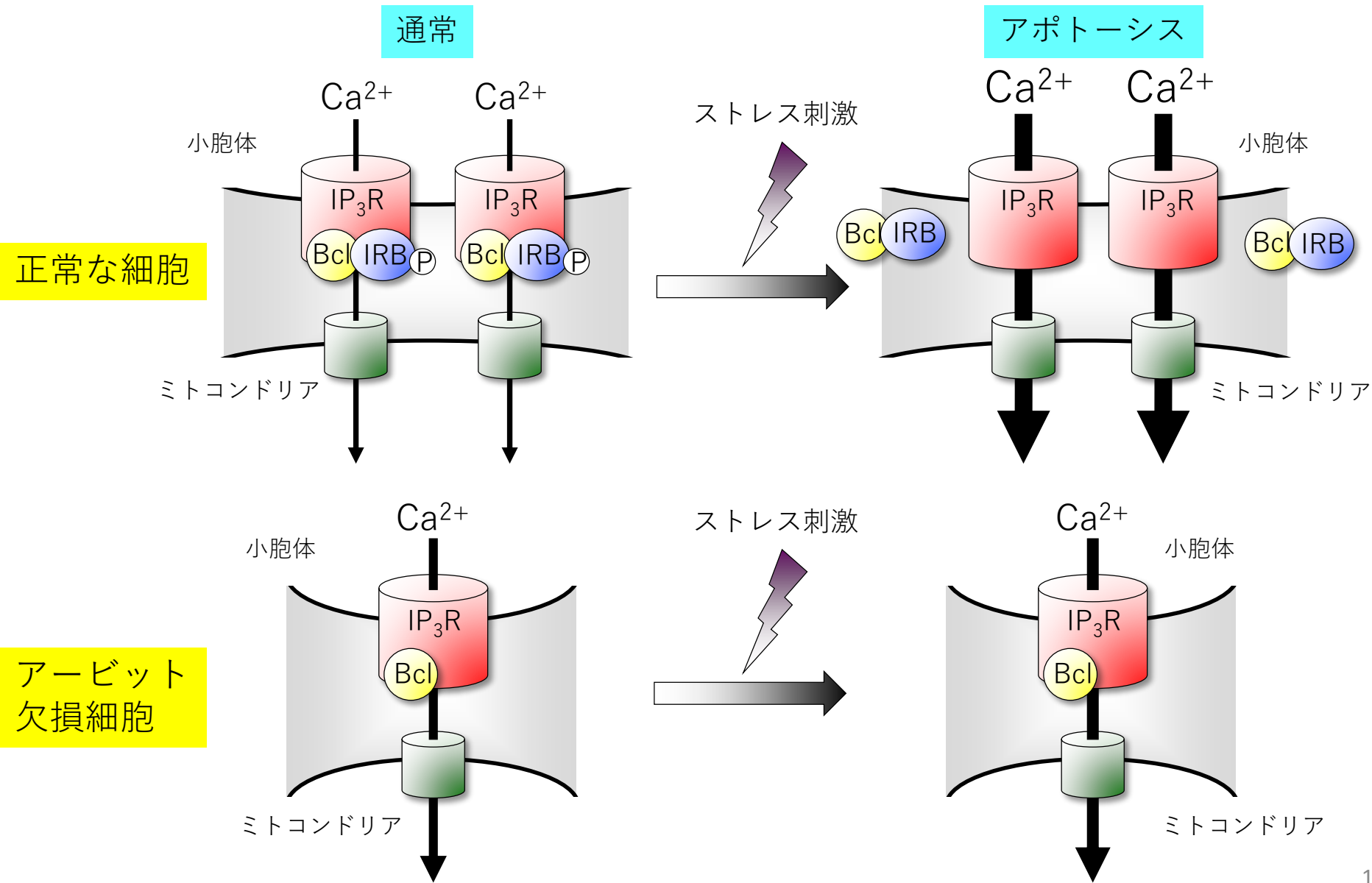


アービット
欠損細胞



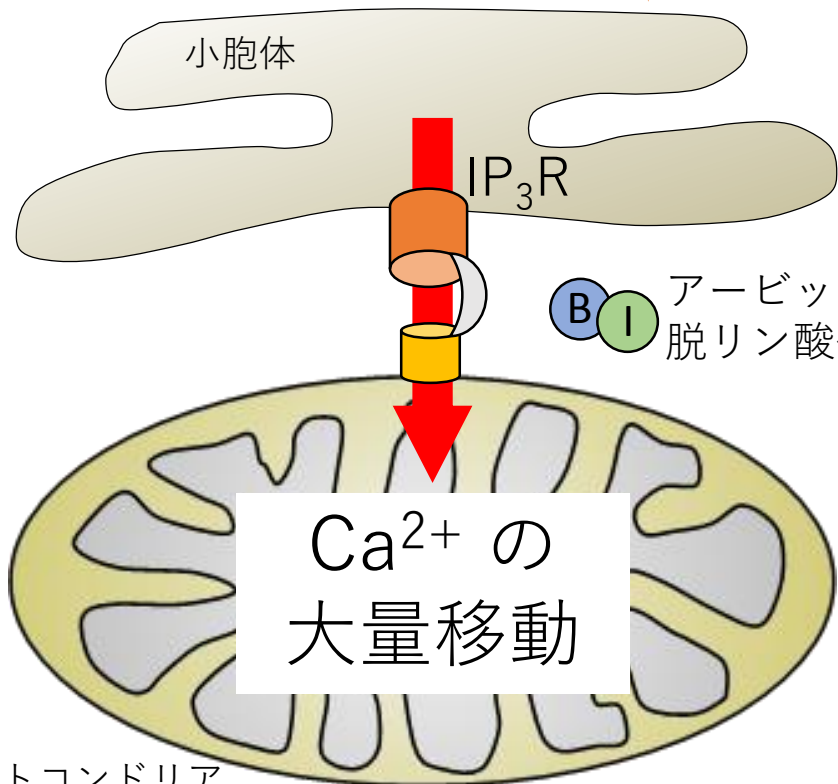
細胞にスタウロスポリンあるいはツニカマイシンを添加し
ミトコンドリア内のCa²⁺濃度を測定した。

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



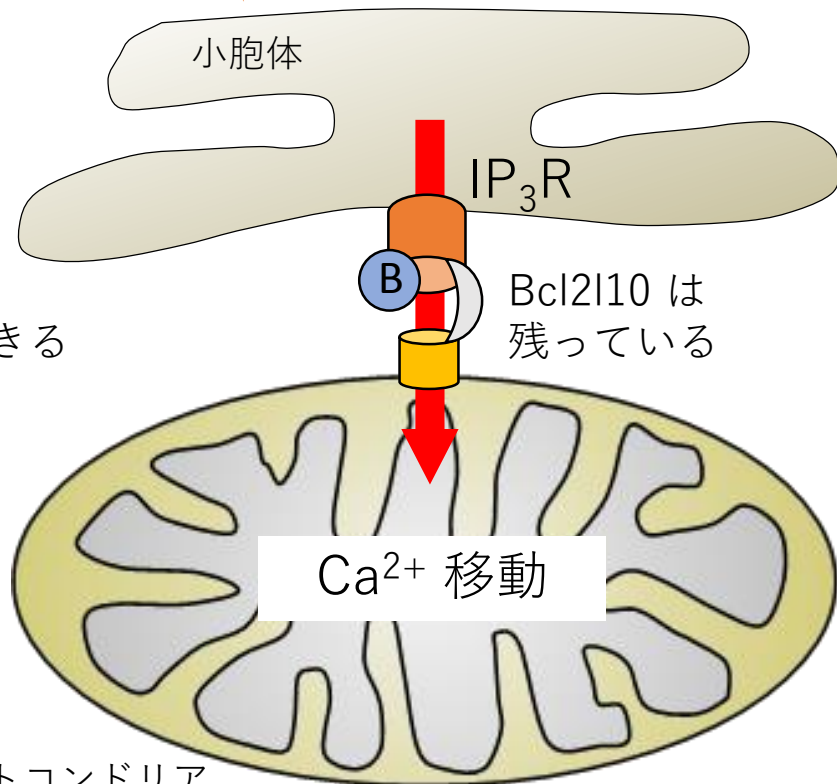
アポトーシスを起こすストレス

正常な細胞



アポトーシス

アービット
欠損細胞



アポトーシス



細胞死抵抗性¹⁵

今後の展望

今回私達が進めてきたアービットのアポトーシスに関する研究は生命現象に於ける基本的なメカニズムと考えられます。

個体の各臓器、組織，細胞に於ける本現象の共通性、特異性を把握しながら、研究を進めて行く事が必要と考えます。

アービット、Bcl2/10、IP₃Rを介する細胞内のCa²⁺動態の制御機構をさらに解析することで、また各分子のホモログ、及びこれらの分子に結合するなどして関与する新規分子をさらに解析することで、今回発見した現象のメカニズムをより深く解明ができることと思います。

またアポトーシスの機能不全によって引き起こされると考えられる多くの疾患の発症の分子機構の解明が期待できます。

論文情報

報道解禁日：

日本時間2016年12月20日午後9時 ※新聞は21日朝刊

論文タイトル：

IRBIT controls apoptosis by interacting with the Bcl-2 homolog, Bcl2l10, and by promoting ER-mitochondria contact

著者名：

Benjamin Bonneau, Hideaki Ando, Katsuhiko Kawaai, Matsumi Hirose, Hiromi Takahashi-Iwanaga, Katsuhiko Mikoshiba

雑誌名：

eLife

DOI：

10.7554/eLife19896

謝辞

本研究は以下の支援を受けて遂行しました。
深謝申し上げます。

1. 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業
国際共同研究 (ICORP)
「カルシウム振動プロジェクト」 (代表研究者：御子柴克彦)
発展研究 (SORST)
「カルシウム振動」 (研究代表者：御子柴克彦)
2. 日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究 (S) (御子柴克彦)
3. 日本学術振興会 外国人特別研究員
(ベンジャミン・ボノー (Benjamin
Bonneau))
4. 理化学研究所 基礎科学特別研究員
(ベンジャミン・ボノー (Benjamin



ご清聴ありがとうございました。