

大阪大学微生物病研究所  
研究業績報告会、学術講演会、同窓会総会・忘年会

日 程： 平成28年12月9日（金）  
会 場： 融合型生命科学総合研究棟（1階）谷口記念講堂  
主 催： 評価検討委員会  
感染症学免疫学融合プログラム推進室  
微生物病研究所同窓会

1. 研究業績報告会	司会：評価検討委員 堀口 安彦 教授
13：00～13：10	開会挨拶 松浦 善治 微生物病研究所長
13：10～13：55	遺伝子機能解析分野 伊川 正人 教授 「ゲノム編集マウスを用いた受精関連遺伝子の機能解析」
13：55～14：40	ウイルス免疫分野 小林 剛 准教授 「コウモリ由来レオウイルスにおける病原性発現機序の解明」
14：40～15：25	感染病態分野 山本 雅裕 教授 「トキソプラズマ - 宿主間の免疫学的相互作用」
15：25～15：50	休憩
2. 学術講演会	司会：評価検討委員 堀口 安彦 教授
15：50～16：00	所長挨拶
16：00～17：00	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 森 和俊 教授 「小胞体の機能と制御のダイナミクス」 “Dynamics of Function and Regulation of the Endoplasmic Reticulum”
3. 同窓会総会	司会：所長
17：00～17：10	
4. 同窓会忘年会	（最先端感染症研究棟1階 Kitchen B I S Y O K Uにて）
17：30～	

---

## 小胞体の機能と制御のダイナミクス

---

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  
森 和俊

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等についてお話ししたい。

### プロフィール

1981年 京都大学卒業、1983年 京都大学大学院薬学研究科修士課程修了、1987年 薬学博士  
1985年-1989年 岐阜薬科大学助手  
1989-1993年 テキサス大学博士研究員  
1993-1996年 株式会社エイチ・エス・ピー研究所副主任研究員  
1996-1999年 株式会社エイチ・エス・ピー研究所主任研究員  
1999年-2003年 京都大学大学院生命科学研究科助教授  
2003年- 京都大学大学院理学研究科教授

### 受賞歴

2009年 カナダガードナー国際賞  
2010年 紫綬褒章  
2014年 平成25年度朝日賞  
2014年 アルバート・ラスカー基礎医学研究賞  
2016年 恩賜賞・日本学士院賞  
など多数

---

## Dynamics of Function and Regulation of the Endoplasmic Reticulum

---

**Kazutoshi Mori**

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.

### **CAREER HISTORY:**

1981 B.S. in Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University  
1983 M.S. in Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University  
1985-1989 Assistant Professor, Gifu Pharmaceutical University  
1987 D.Sc. in Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University  
1989-1993 Postdoctoral Researcher, University of Texas Southwestern Medical Center  
1993-1996 Deputy Research Manager, HSP Research Institute  
1996-1999 Research Manager, HSP Research Institute  
1999-2003 Associate Professor, Graduate School of Biostudies, Kyoto University  
2003- Professor, Graduate School of Science, Kyoto University

### **Awards**

2009 Canada Gairdner International Award  
2010 Medal of Honor with Purple Ribbon  
2014 Asahi Prize  
2014 Albert Lasker Basic Medical Research Award  
2016 Imperial Prize and Japan Academy Prize  
and many others