



## OIST プレスリリース

OKINAWA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY GRADUATE UNIVERSITY  
沖縄科学技術大学院大学

2013年5月24日

文部科学記者会、科学記者会、沖縄県政記者クラブへ同時貼り出し

### 目の見えないゼブラフィッシュがヒトの網膜疾患治療に光をもたらす

国内から世界にいたる商品の流通に似て、細胞内でタンパク質を輸送するシステムが適切に機能しなければ、細胞の健康は維持できません。このタンパク質輸送を担うのは、細胞の世界でトレーラーや貨物列車、あるいはコンテナ船のような役割を持つ小胞です。この小さな泡のような構造が、細胞内の様々な膜から出芽したり融合したりしながら、内部に取り込んだタンパク質を輸送しています。このタンパク質の輸送システムが種々の異常によって機能を停止すると、細胞はアポトーシス、すなわちプログラムされた細胞死を起こしてしまいます。

眼の中の視細胞のアポトーシスは、網膜色素変性症という失明に至る病気と関連しています。これまでの研究で、タンパク質の輸送異常と視細胞アポトーシスの関連が報告されていましたが、その背景にあるメカニズムは解明されていませんでした。

2013年5月28日付の発生生物学の専門誌 *Developmental Cell* 誌の表紙を飾った論文の中で、政井一郎准教授率いる神経発生ユニットの研究者たちは、視細胞の変性とその細胞内で起こるタンパク質の輸送異常を結び付けるメカニズムを明らかにしました。

小胞が細胞内で膜に融合するプロセスは、SNARE 複合体と呼ばれる一群のタンパク質によって制御されています。小胞の膜表面にある一つの SNARE タンパク質が、ターゲットとなる膜上にある別の 3 種の SNARE タンパク質と出会うと、融合プロセスが始まります。その後、別の 2 種のタンパク質  $\beta$ -SNAP と NSF が、融合で生じた SNARE 複合体を解離させ、次回の膜融合に備えます。

今回、研究者たちは、 $\beta$ -SNAP が機能しないゼブラフィッシュをモデル動物として使い、SNARE 複合体が解離されない状況では、ターゲット側の膜上にある SNARE タンパク質の一つである BNip1 が、視細胞のアポトーシスを起動することを発見しました。一方、 $\beta$ -SNAP が正常に機能する場合には、BNip1 による細胞死のプログラムの起動は阻止されます。このように、BNip1 は SNARE 複合体の一員であると同時に、視細胞のアポトーシスを起動するという2つの役割を担うことで、膜融合とアポトーシスという2つのプロセスを結びつけています。

「BNip1 は、視細胞内の大きな赤い停止ボタンに例えることができます。」と、同ユニットの研究員でこの論文の主執筆者である西脇優子博士は説明した上で、「今回、視細胞変性の原因となる新たな仕組みを突き止めたことで、網膜色素変性症をはじめとする様々な失明疾患や視覚障害の治療につながるかと期待しています。」と語っています。

## 【発表論文 詳細】

発表先および発表日:

Developmental Cell(デベロップメンタル セル)

オンライン版:2013年5月28日(水曜日)1時00分AM(日本時間)

論文タイトル:The BH3-Only SNARE BNip1 Mediates Photoreceptor Apoptosis in Response to Vesicular Fusion Defects

BH3-only 蛋白質である BNip1 は輸送小胞の融合異常を感知して、視細胞の細胞死を誘導する

著者:Yuko Nishiwaki,<sup>1</sup> Asuka Yoshizawa,<sup>1</sup> Yutaka Kojima,<sup>1</sup> Eri Oguri,<sup>1</sup> Shohei Nakamura,<sup>1</sup> Shohei Suzuki,<sup>1</sup> Junichi Yuasa-Kawada,<sup>1</sup> Mariko Kinoshita-Kawada,<sup>1</sup> Toshiaki Mochizuki,<sup>1</sup> and Ichiro Masai<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Developmental Neurobiology Unit, Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University, 1919-1 Tancha, Onna, Okinawa 904-0412, Japan

## 【本件お問い合わせ先】

<研究に関すること>

学校法人沖縄科学技術大学院大学 (<http://www.oist.jp>)

准教授 政井一郎

研究員 西脇優子

TEL: 098-966-8523 (5月27日以降は国内出張のため TEL: 090-6865-7005) FAX: 098-966-2890

E-Mail: [masai@oist.jp](mailto:masai@oist.jp), [nyuko@oist.jp](mailto:nyuko@oist.jp)

<OIST に関すること>

学校法人沖縄科学技術大学院大学 (<http://www.oist.jp>)

コミュニケーション・広報部メディアセクション: 名取 薫

TEL: 098-966-8711(代表) TEL: 098-966-2389(直通) FAX: 098-966-2887

E-Mail: [kaoru.natori@oist.jp](mailto:kaoru.natori@oist.jp)

<沖縄科学技術大学院大学について>

沖縄科学技術大学院大学は、2011年11月に設置された新しい大学院大学で、沖縄において世界最高水準の科学技術に関する教育研究を行い、沖縄の自立的発展と世界の科学技術の向上に寄与することを目的としています。2012年9月には18の国と地域から集まった第一期生が入学し、学際的で先端的な教育・研究活動に勤しんでいます。また、OISTでは現在までに、46の研究ユニット(研究員約330名、内、外国人160名)が発足し、神経科学、分子・細胞・発生生物学、数学・計算科学、環境・生態学、物理学・化学の5分野において、研究活動を展開しています。このほか、国際ワークショップやコースの開催など、学生や若手研究者の育成にも力を入れています。

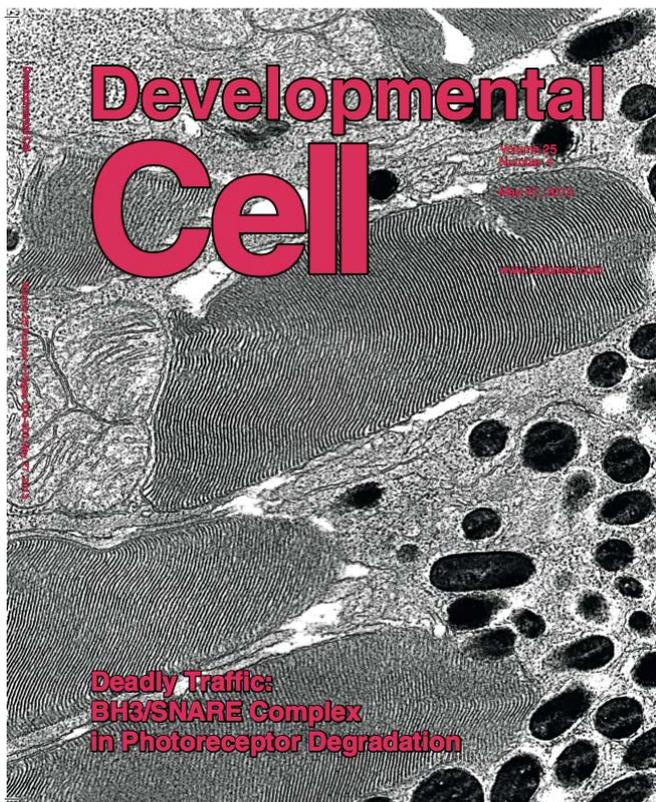


図1 発生生物学の専門誌 *Developmental Cell* の表紙を飾った OIST の研究



図2 ゼブラフィッシュ: 体長3cm ほどの熱帯魚。多産で、ライフサイクルも4ヶ月と短いことから、遺伝学的な研究に適しており、1980年代から実験動物として使用されるようになった。

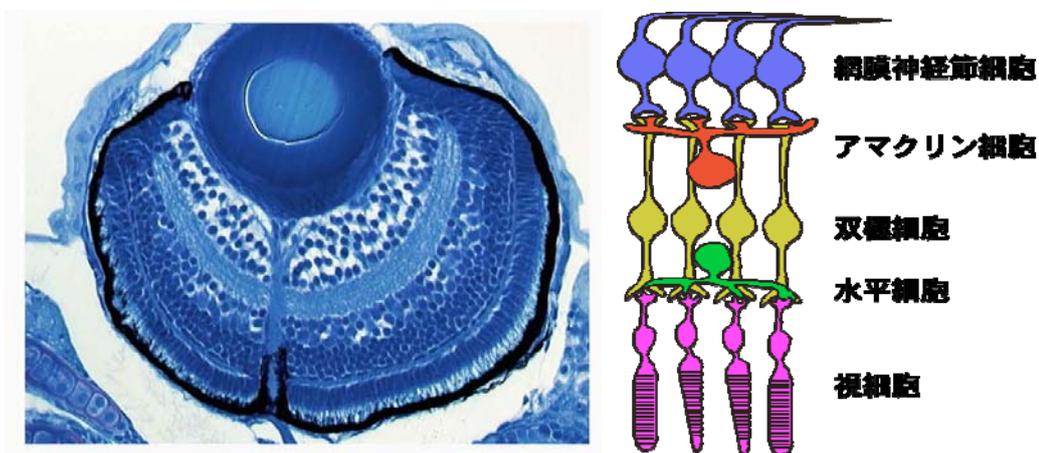


図3 (左)ゼブラフィッシュの3日目胚の網膜。(右)網膜の神経回路の模式図。6種類の神経細胞(2種類の視細胞(錐体、桿体)、水平細胞、双極細胞、アマクリン細胞、網膜神経節細胞)が分化し、層構造を形成する。網膜神経回路は魚類からヒトに至る脊椎動物で保存されている。

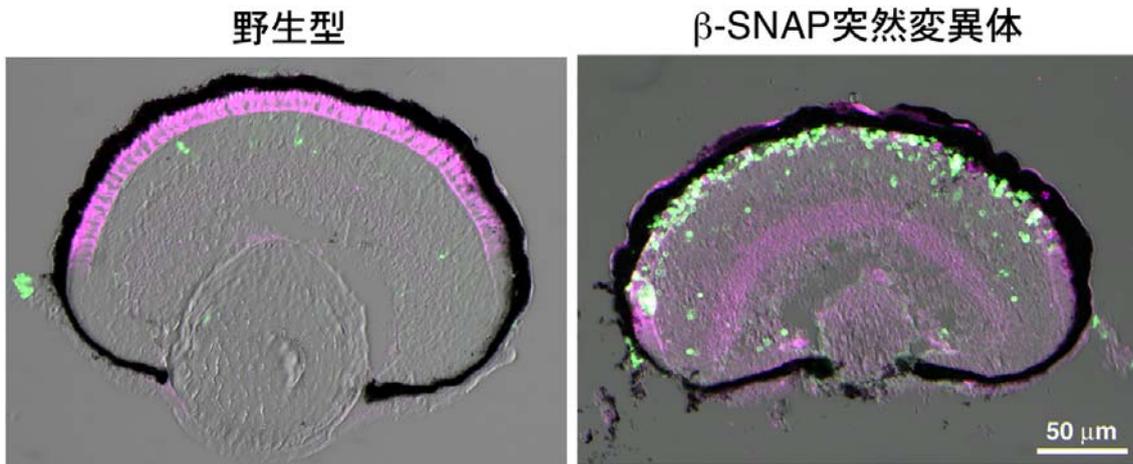


図4 ゼブラフィッシュの3日目胚の網膜。(左)野生型。視細胞(マゼンタ)は正常に分化し、最も外側に層を形成する。(右) $\beta$ -SNAPを欠損した突然変異体。視細胞はBNip1を介したアポトーシス(グリーン)を起こして変性する。

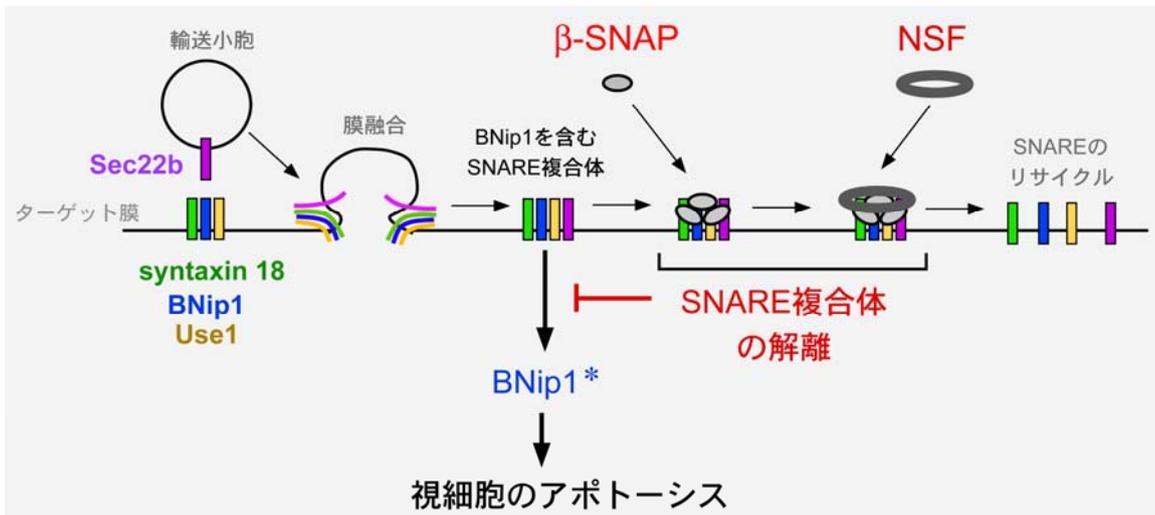


図5 BNip1はsyntaxin18 SNARE複合体のひとつとして、輸送小胞とターゲット膜との融合に働く。 $\beta$ -SNAPの機能低下によりSNARE複合体の解離が阻害されると、BNip1を介して視細胞にアポトーシスが誘導される。 $\beta$ -SNAPによるSNARE複合体の解離は、小胞融合に必要なステップなので、BNip1は小胞融合の異常を感知して細胞死を起こす“緊急停止ボタン(Emergency stop)”として機能する。