
特別講演

特別講演 1

8月10日(金) 13:30~14:25 A会場(7F M-702 講義室)

座長：遠藤 玉夫 東京都健康長寿医療センター研究所

小胞体の機能と制御のダイナミクス

森 和俊

京都大学大学院理学研究科 生物科学専攻 生物物理学教室ゲノム情報分野

新規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、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る。一方、折り畳まれていないタンパク質は細胞質に引き出され分解される。

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が活性化される。すなわち、翻訳抑制によ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、分解系因子の転写誘導による小胞体関連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、小胞体ストレス応答の分子機構、進化、生理的意義、疾患への関与についてお話ししたい。

特別講演2

8月10日(金) 14:30~15:25 A会場(7F M-702講義室)

座長：砂田 芳秀 川崎医科大学 神経内科学教室

Mechanistic Insights into Dystroglycan Function in Skeletal Muscle

Kevin P. Campbell

Howard Hughes Medical Institute, Department of Molecular Physiology & Biophysics, Roy J. and Lucille A. Carver College of Medicine, The University of Iowa, USA

Dystroglycan (DG) is a highly glycosylated extracellular matrix (ECM) receptor that is critical for skeletal muscle function. The post-translational modification of α -DG is essential for its ability to function as a receptor for laminin G (LG) domain-containing ligands. Genetic data demonstrate that mutations in at least 18 genes disrupt the glycosylation of α -DG and impair ligand binding, leading to muscular dystrophy. LARGE is a bifunctional enzyme with both xylosyltransferase (Xyl-T) and glucuronyltransferase (GlcA-T) activities, and adds matriglycan, a novel heteropolysaccharide [$\text{GlcA-}\beta\text{1,3-Xyl-}\alpha\text{1,3-}]_n$, onto α -DG. We demonstrate that native α -DG from skeletal muscle contains unmodified matriglycan and that its presence confers the ability of α -DG to bind laminin. Using a multidisciplinary approach involving NMR binding studies and crystallographic analysis of the laminin LG4-5 region bound to a LARGE-synthesized oligosaccharide, we have determined the structural basis by which laminin binds with high affinity to α -DG. Our results reveal a novel mechanism of carbohydrate recognition. Moreover, they provide a structural framework for elucidating the mechanisms that underlie the dystroglycanopathies as well as physiological and pathophysiological systems that are dependent on the receptor function of dystroglycan.

特別講演3

8月11日(土) 8:45~9:40 A会場(7F M-702講義室)

座長：萩原 正敏 京都大学大学院医学研究科 生体構造医学講座形態形成機構学教室

RNA修飾によるエピトランスクリプトーム制御と疾患

鈴木 勉

東京大学大学院工学系研究科 化学生命工学専攻

RNAは遺伝情報の担い手としてだけでなく、遺伝子発現を転写や翻訳の各段階で制御することで、様々な生命現象に関与することが次第に明らかになりつつある。RNAは転写後に様々な修飾を受けることが知られており、最近ではエピトランスクリプトームと呼ばれ、転写後段階における新しい遺伝子発現制御機構として、生命科学における大きな潮流を生み出している。RNA修飾の担う役割としては、細胞内局在の決定、立体構造の安定化、RNA結合タンパク質との相互作用、遺伝情報の修飾と解読などが知られているが、その機能と生合成過程には未解明な部分が多く残されている。

私たちは、様々な生物種から、微量なRNAを単離精製し、質量分析法(RNA-MS)を駆使することで、新しいRNA修飾を探索している。これまでに、当研究室では7種類の新規RNA修飾を報告し、40種類を超える新規RNA修飾遺伝子を同定しており、RNA修飾の生合成過程や生理学的意義に関する研究を行っている。また、ミトコンドリア脳筋症の代表病型であるMELASやMERRFの主要な原因がtRNAの修飾欠損であることを見出し、RNA修飾の欠損が疾患の原因となる、RNA修飾病(RNA modopathy)という疾患の新しい概念を提唱している。

RNA修飾は修飾酵素の発現量や基質となるメタボライトの濃度で制御され、時空間的に変化すると考えられている。しかし、RNA修飾の変動を直接的に観測した例は少なく、どのような状況で修飾率が変動し、それがどのような生命現象に関わっているかについてはよくわかっていないのが現状である。私たちは最近、細胞内のCO₂(重炭酸イオン)濃度を感知して変動するtRNA修飾を見出した。この例は細胞内メタボライトを感知して翻訳を調節するというRNA修飾の新しい概念を提唱するものである。本講演では、RNA修飾の調節に関する話題を中心に、RNA修飾病に関する研究成果についても紹介したい。

特別記念講演

特別記念講演

8月11日(土) 13:25~14:10 A会場(7F M-702 講義室)

座長：武田 伸一 国立精神・神経医療研究センター神経研究所

原子構造に基づく筋小胞体カルシウムポンプの制御機構

豊島 近

東京大学定量生命科学研究所

筋小胞体カルシウムポンプには速筋型のSERCA1a(994残基)と遅筋・心筋型のSERCA2a(997残基)がある。SERCA1aに関してはポンプサイクルほぼ全体をカバーする12の反応中間体、2aに関しても4つの状態の構造決定に成功している。SERCAの制御蛋白としてはsarcolipin(SLN)とphospholamban(PLN)の二つが知られている。共に一回膜貫通型の膜蛋白質であり、どちらのisoformでも Ca^{2+} 結合を阻害することで活性を阻害すると考えられてきた。しかし、反応サイクルのどの状態に結合するのかに関しては混乱がある。すなわち、 Ca^{2+} 非存在下であることに関しては一致しているが、 Ca^{2+} に対して高親和性のE1(或いは $\text{E1}\cdot\text{Mg}^{2+}$)状態なのか、低親和性のE2(或いは $\text{E2}\cdot\text{ATP}$)状態なのか一致を見ていない。SLNに関しては Ca^{2+} 結合時にもSERCAに結合していると言う報告もある。我々は、SLN/PLNとSERCA1aの複数の状態での構造決定に成功し、異なった制御特性の構造基盤の一部を明らかにしたので、報告したい。