

## 特集 精神疾患の病態研究の最前線

## 小胞体ストレスと精神神経疾患

工藤 喬

様々な細胞に対するストレスは小胞体 (ER) に折りたたみが不正な蛋白 (unfolded protein) の蓄積をもたらす。この状態を ER ストレスと呼び、細胞はその離脱方策として蛋白翻訳抑制、シャペロン蛋白誘導、小胞体関連分解という3つの unfolded protein response で対応する。これらの反応で ER ストレスを凌駕できない場合には、ER を起源とするアポトーシスが発動されることになる。近年、糖尿病、虚血性疾患、ウイルス感染など多くの疾患の病態がこの ER ストレスによって説明されるようになってきている。精神神経疾患においても、アルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患や双極性障害の病態への ER ストレスの関与が報告されている。

我々は ER ストレスに基づいた創薬に取り組み、次世代の精神神経疾患治療薬の開発をめざしている。我々が開発した分子シャペロン誘導剤 (BIX) は ER ストレスによる神経細胞死を抑制することが示されており、精神神経疾患治療への応用が期待される。

<索引用語：小胞体ストレス、アルツハイマー病、双極性障害、シャペロン、脳虚血>

## 1. はじめに

細胞小器官の1つである小胞体 (ER) は分泌蛋白や膜構成蛋白などの折りたたみや翻訳後修飾を行う蛋白の「組み立て工場」のような役割を担う。「組み立て工場」がゆえに「不良品」すなわち折りたたみが不十分なあるいは不正な蛋白 (unfolded protein) の出現は宿命のようなものである。細胞内の、カルシウム動態の変化、酸化還元状態の変化、分泌蛋白の過剰産生、ブドウ糖欠乏、糖付加の変化などのストレスは ER ストレスと言われ、ER 内の unfolded protein の増加を来す。そのような「不良品」が「出荷」されないように ER には ER ストレス反応あるいは unfolded protein response (UPR) という「品質管理」機能を有する。近年、糖尿病、虚血性疾患、ウイルス感染など、様々な病態が ER ストレスの関与という視点から説明されつつある。神経変性疾患に関しては、我々のプレセニリン1 (PS1) と ER ストレスの関係についての報告を端緒に、

アルツハイマー病、パーキンソン病、ポリグルタミン病などの病理過程に ER ストレスが関与しているとの報告が相次いでいる。さらに、精神疾患についても双極性障害が ER ストレスに係わる病態機序で説明されるようになってきた。本稿では、ER ストレスについて最近の知見を概説し、その精神神経疾患の病理過程への関与についての知見を紹介する。さらに、我々が取り組んでいる ER ストレスを基盤にした精神神経疾患の新規治療戦略についてふれる。

## 2. 3つの ER ストレス反応 (UPR)

(図1参照)

現在では3つの ER ストレス反応が想定されている。細胞はこれらの機構によって ER ストレスを克服しようとするが、何らかの理由でこれらが機能しないと細胞は後述するアポトーシス経路へ導かれる。

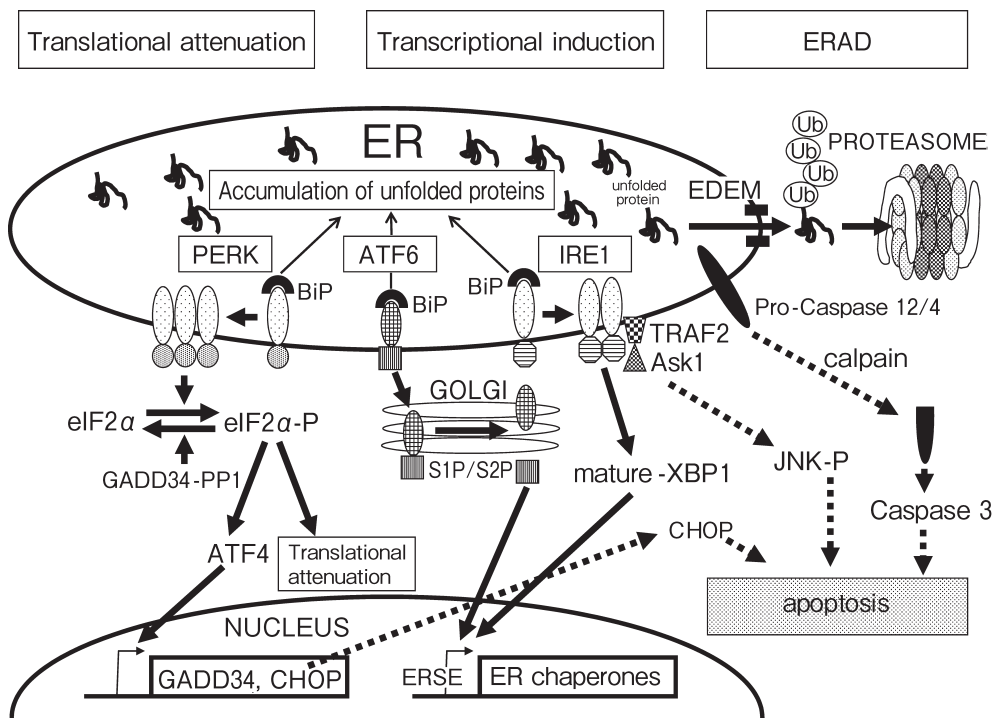


図1 小胞体ストレス反応 (unfolded protein response : UPR)

a. 蛋白翻訳抑制 (Translational attenuation)

第1の戦略として, unfolded proteinがER内にこれ以上蓄積しないように, 細胞は, 蛋白翻訳全般を抑制するという方策を講じる. これは, 翻訳開始因子 eIF2 $\alpha$  のリン酸化によってもたらされる<sup>7,26)</sup>.

b. シャペロン蛋白誘導

第2の戦略として, 細胞はERストレスによる unfolded proteinのER内での蓄積を察知し, ERから核へ細胞内シグナル伝達を活性化させ, シャペロン蛋白である BiP, calnexin や calreticulinなどを発現誘導する. これらシャペロン蛋白は, ERに蓄積した unfolded proteinの折りたたみを促進あるいは是正する<sup>27)</sup>.

c. 小胞体関連分解 (ER-associated degradation : ERAD)

ERに蓄積した unfolded proteinを処理しきれない場合, それらはERからプロテアソームに運ばれ分解される<sup>2)</sup>. 糖蛋白の場合, シャペロン誘導でもたらされた calnexinや calreticulinは unfolded proteinに結合し, UDP-glucose-glycoprotein glucosyltransferaseとの間に calnexin/calreticulin cycleを形成する calnexin/calreticulin cycleにある糖蛋白は,  $\alpha$ -mannosidase Iにより mannoseが切り出されると, calnexin/calreticulinを離れ, ER degradation-enhancing  $\alpha$ -mannosidase-like protein (EDEME)と結合し, unfoldedか否かを見極められる<sup>6,18)</sup>. EDEMEにより unfolded proteinと認識された糖蛋白は transloconを通過してER内から細胞質へと運ばれ, E1-E2-E3 ubiquitin systemによりユビキチン化を受け, 26Sプロテオソーム

で分解される<sup>15)</sup>。

### 3. ER ストレスセンサー分子 (図1参照)

ER ストレス反応はER内のunfolded proteinの蓄積を感知することから始動する。現在まで、ER膜上に存在し、unfolded proteinのセンサーとしてPERK, ATF6, IRE1が報告されている。

#### a. PERK (pancreatic ER kinase or PKR-like ER kinase)

PERKはER膜上のI型膜貫通蛋白で、N末端のER内腔領域はERストレスセンサーであり、C末端はeukaryotic translation initiation factor 2 $\alpha$  (eIF2 $\alpha$ )をリン酸化するセリン/スレオニンキナーゼ活性を持つ<sup>1,2)</sup>。このPERKのストレスセンサー領域はBiP (図の $\blacklozenge$ )が結合していることで不活性化されている。ERストレスが生じると、ER内に蓄積したunfolded protein (Accumulation of unfolded proteins)はBiPをPERKから引き離し、PERKの多量体化および自己リン酸化を起こす<sup>1)</sup>。リン酸化されたPERKはeIF2 $\alpha$ の51位のセリンをリン酸化する。リン酸化されたeIF2 $\alpha$  (eIF2 $\alpha$ -P)は43S initiation complexの形成を阻害し、翻訳開始を阻害する (Translational attenuation)<sup>26)</sup>。これにより、多くの蛋白はERストレス下では産生が低下するが、転写因子のATF4などは逆に産生が上昇し、特定の遺伝子の転写を上昇させる<sup>8)</sup>。それらの1つのGADD34 (growth arrest DNA and damage protein 34)はprotein phosphatase 1と複合体 (GADD34-PP1)を形成し、eIF2 $\alpha$ を再び脱リン酸化して、蛋白翻訳を元に戻し、ERストレス反応は終結する<sup>22)</sup>。

#### b. ATF6

ATF6もER膜上のII型膜貫通蛋白であるが、この分子にも非ERストレス下ではBiP (図の $\blacklozenge$ )が内腔側に結合しており、ゴルジ体移行シグナルを阻害している<sup>25)</sup>。ERストレスに際し、ATF6はBiPとの結合を解き小胞輸送にてゴル

ジ体に運ばれ、site-1 protease (S1P) および site-2 protease (S2P) によって細胞質側の膜貫通領域近傍で切断を受ける。できたN末端領域はER膜から離れ核に移行し、ERSEに結合することでBiPやcalreticulinの誘導を促進する<sup>35)</sup>。

#### c. IRE1

IRE1もER膜上のI型膜貫通のセリン/スレオニンキナーゼであり、エンドリボヌクレアーゼ (RNase) 活性を持つ。IRE1の内腔領域はPERKのそれと相同性が高く、非ストレス下ではERシャペロン蛋白であるBiP (図の $\blacklozenge$ )がIRE1の内腔側に結合していると考えられている。ER内にunfolded proteinが出現すると、BiPが離れ、IRE1は二量体を形成しRNase活性によって自己リン酸化を行う。ほ乳類の細胞では、このリン酸化されたIRE1がXBP1mRNAのイントロンを切り出すことでフレームシフトを起こさせ、C末端に転写促進因子を持つ成熟したXBP1 (mature-XBP1)が出現する<sup>4,36)</sup>。この成熟XBP1は核に移行し、BiPなどのシャペロン蛋白遺伝子のプロモーター部位にあるUPR elements (UPRE)に結合し、これらのシャペロン蛋白誘導が行われる<sup>29,30)</sup>。さらに、成熟XBP1はEDEEMなどのERAD関連因子の誘導も行う<sup>23)</sup>。

以上のように、ERストレスセンサーの活性化は結合していたBiPが離れることにより生じるという共通のメカニズムが想定されている。

## 4. ER ストレスと細胞死

(図1参照；系路を破線で示す)

ERストレス反応では処理しきれない過剰なあるいは長引くERストレスに対して細胞はアポトーシスを起こして事態の終結を図る。

#### a. CHOPの誘導

CHOP/GADD153はATF6やPERK系によってERストレス下に誘導される転写因子である<sup>16)</sup>。CHOPはDR5 (death receptor 5)などを誘導し、caspaseカスケードを活性化してアポトーシスを

起こす<sup>32)</sup>.

b. c-JUN NH2-terminal kinases (JNK) 経路の活性化

活性化した ER 膜上の IRE1 は c-Jun-N-terminal inhibitory kinase (JIK) と TRAF2 と結合し, tumor necrosis factor receptor-associated factor 2 (TRAF2) は apoptosis-signaling kinase 1 (ASK1) を活性化する<sup>21)</sup>. 活性化した ASK1 は JNK の活性化 (JNK-P) とミトコンドリアによる caspase の活性化を導く<sup>34)</sup>.

c. caspase 12/4 の活性化

Caspase 12 の活性化は ER ストレス特異的な caspase カスケードの引き金となる<sup>19)</sup>. ER ストレスは TRAF2 を Pro-Caspase 12 から離脱せしめ, 活性化した IRE1 に結合させる. TRAF2 が離脱した Pro Caspase 12 は ER 膜上でクラスターを形成し, 活性化に導かれる<sup>17)</sup>. Pro-Caspase 12 は, ストレスによって ER より放出されたカルシウムによって活性化された m-calpain によって切断され活性型の caspase 12 となる<sup>20)</sup>. Caspase 12 は caspase 9 を, さらに最終的に細胞死に導く caspase 3 の活性化を引き起こす. ヒトにおける caspase 12 のアポトーシスへの関与は不明な点が多く, caspase 12 のヒトホモログとして我々は caspase 4 を同定している<sup>9)</sup>.

## 5. ER ストレスと精神神経疾患

### ① ER ストレスとアルツハイマー病 (AD)

家族性アルツハイマー病 (FAD) の最も頻度の高い原因遺伝子であるプレセニリン 1 (PS1) は ER に多く局在するという事実から, 我々は ER ストレスと PS1 変異体の関係について着目した. FAD で見つかった PS1 変異体を遺伝子導入した神経細胞は, ER ストレスに対し脆弱性を示すことが示された<sup>11)</sup>.

さらに, PS1 の FAD 変異体を導入した神経細胞では, ER ストレスに対するシャペロン誘導すなわち BiP の mRNA 発現が抑制されることが

示された<sup>11,12)</sup>. BiP 誘導の上流である IRE1 は二量体形成と自己リン酸化によって活性化される. そこで ER ストレスによる IRE1 の自己リン酸化について, PS1 変異体導入神経細胞で検討すると, そのリン酸化が遅延する. すなわち, PS1 変異体は ER ストレスによる IRE1-BiP 系路の ER ストレス反応を阻害することが示された<sup>12,31)</sup>.

実際の BiP の蛋白レベルについて AD 患者脳と健常高齢者脳で検討したところ, BiP は FAD 患者脳で減少しており, 孤発性の AD でも減少することが認められ, ER ストレス反応の障害即ち ER シャペロンの阻害が AD の病理の一環である可能性が示唆されている<sup>11)</sup>.

また, PS1 の変異体は他の ER ストレス反応である PERK を介する系や ATF6 を介する系も阻害することが, 我々の研究で示されている<sup>12,31)</sup>. 以上のように, PS1 の変異体は全ての UPR すなわち ER ストレス反応を阻害し, 神経細胞のストレス脆弱性が発することが示されている. また, 孤発性 AD 脳でも分子シャペロンが低下していたことから, ER ストレス脆弱性が AD の病理過程に関与することが, 強く指示されている.

### ② ER ストレスと双極性障害

双極性障害の代表的な治療薬であるバルプロ酸をラットに投与すると, BiP, GRP94, あるいは calreticulin が海馬, 前頭葉や頭頂葉で増加することが確認されている<sup>3)</sup>. また, バルプロ酸は ER ストレスに晒された細胞をアポトーシスから実際に救うことも示されている<sup>13)</sup>. これらの事実は, 双極性障害の病態に ER ストレスが何らかの関与をする可能性を示唆している.

2003 年理研の加藤らは, 一卵性双生児で双極性障害不一致例の 2 組から採取した培養リンパ芽球をマイクロアレイで解析したところ, XBP1 と BiP が双極性障害で低下すると発表した<sup>10)</sup>. さらに, XBP1 遺伝子のプロモーター領域の多型 -116C → G が, 日本人の患者サンプルあるいは米国 MNIH のトリオ (両親と発端者) サンプルで有意に認められ, この -116G アレルがあると



ER ストレス時における XBP1 の発現が低下すると報告した<sup>10)</sup>。したがって-116G アレルがあると ER ストレスに脆弱になると考えられるが、バルプロ酸投与は XBP1 上流の ATF6 を増加させ、この脆弱性を改善するとも報告した<sup>10)</sup>。

この加藤らの報告は大きな反響を呼び、様々な追試が行われた。中でも、米国とヨーロッパの共同研究は、米国の 323 家系、ブルガリアの 173 トリオ、さらに英国の 93 トリオ、およびヨーロッパの患者 1181 名と対照者 1717 名によるケースコントロールスタディに及ぶ広大なものであったが、XBP1 の-116 多型と双極性障害の関連性は認められなかったと報告された<sup>9)</sup>。しかし、元々-116 多型が日本人と白人で大きく違うといった人種差による影響も考えられ、より大きなサイズの日本人による追試が待たれる。

Wolfram 病は糖尿病、視神経萎縮を来す常染色体劣性遺伝疾患であるが、患者のみならず保因者でうつ病や自殺が多いとされている<sup>28)</sup>。また、Wolfram 病の原因遺伝子 *WFS1* は双極性障害の候補部位とされている 4 番染色体上に存在することが示されている<sup>24)</sup>。近年、この Wolfram 病の原因遺伝子 *WFS1* は ER ストレスにより誘導されることが示された<sup>33)</sup>。Wolfram 病の heterozygote は人口の 1 % を占め、自殺企図やうつ病で入院中の患者の 25 % はこの遺伝子変異の保因者との見積りもあり<sup>28)</sup>、これらの病態と ER ストレスとの関連が注目されている。

## 6. 分子シャペロン誘導剤の開発

我々は、新たな治療薬ターゲットとして、ER ストレス反応のうち分子シャペロン誘導に着目し、分子シャペロン BiP 誘導剤の検索を行った。BiP のプロモーター配列に luciferase 配列をつなげたレポーターアッセイ系を確立し、コンパウンドライブラリーをハイスループットスクリーニングにて検索した。最も BiP のメッセージを誘導したコンパウンドを BiP inducer X (BIX) と名付けて採用した<sup>14)</sup>。

この BIX を神経芽細胞腫 SK-N-SH に投与す

ると BIX の濃度依存的に BiP を誘導することが示されたが、投与 2 時間後から起こり 4 時間後をピークに減衰していくことが観察され、BIX の効果は一過性であることが示された。

もしこの BIX が BiP 以外の ER ストレスによって発現される分子を活性化すれば、ER ストレスによるアポトーシスに繋がりがかねず、治療法とはなり得ない。そこで、BiP 以外の ER ストレス分子 XBP1, CHOP, ERdj4/MDG1, PDI について、BIX の効果を検討した。BIX を SK-N-SH 細胞に投与しても、BiP は誘導するが、XBP1 のスプライシング (活性化)、CHOP の誘導、ERdj4/MDG1 の誘導、PDI の誘導は起きないことが確認された。また、BiP 誘導と相対する蛋白翻訳抑制を起こす eIF2 $\alpha$  のリン酸化についても BIX の効果を検討したが、そのリン酸化は観察されなかった。以上の結果から、BIX は BiP のみを誘導し、他の ER ストレス反応分子を誘導しないことが示された。

BIX の ER ストレス保護作用を検討する目的で、BIX を神経芽細胞の培地に添加し、12 時間後に tunicamycin を投与して ER ストレスをかけた。BIX を投与していない細胞では tunicamycin 投与後 36 時間後より細胞死が観察されたが、BIX 投与細胞では有意な細胞死の減少が観察された。ER ストレスから誘導されるアポトーシスで活性化される caspase 4 についてウエスタン法で検討したところ、BIX 投与細胞ではその活性化が抑制されていることが確認され、BIX は ER ストレスによるアポトーシスを抑制し、神経細胞を保護することが示されている。

脳虚血は ER ストレスを惹起するので、BIX の効果を検証する *in vivo* の実験系として、マウスの中大脳動脈閉塞 (MCAO) モデルを採用した。通常 MCAO 後 24 時間では、歩行不可、反対側への旋回運動、反対側前足の伸展障害、あるいは神経症状なしのいずれかの神経障害が認められ、多くのマウスは旋回運動程度の神経障害を示すが、BIX 投与マウスでは神経障害は軽度となり前足の伸展障害を示していた。MCAO 24 時間

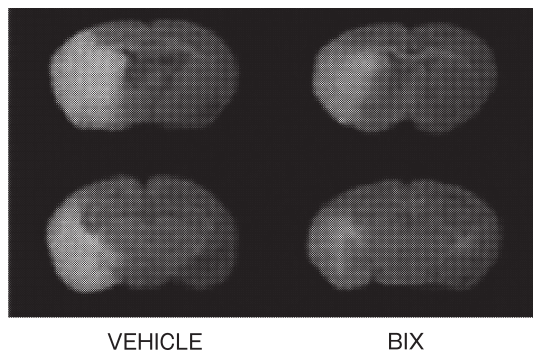


図2 BIXの脳梗塞軽減作用

中大脳動脈閉塞マウスにBIXとvehicleを投与して、梗塞巣を比較した。

後の脳切片を作製し、TTC染色により脳梗塞部位の計測を行ったところ、BIX投与マウスでは脳梗塞部位面積の有意な減少が認められ、特に梗塞周辺領域 (penumbra) の減少が顕著であった。また、MCAO 24時間後の脳浮腫についても検討したところ、BIX投与マウスでは有意に脳浮腫が軽減されていた。これらの結果は、BIXの脳室内前投与がMCAOによる脳梗塞の侵襲を軽減して神経症状発現を抑えることを示している。

BIXの効果は梗塞周辺領域 (penumbra) の減少に顕著に認められたが、その部位でのERストレスによるアポトーシスについて検討した。アポトーシス発現細胞を見るために脳切片をTUNEL染色で染めたところ、BIX投与マウスのpenumbraにおけるTUNEL陽性細胞は有意に減少していることが観察された。さらに、ERストレスによるアポトーシス誘導分子であるCHOPの誘導について *in situ* hybridizationにて検討したところ、CHOPの誘導もBIX投与マウスのpenumbraにおいて有意に抑制されていることが観察された。これらのことから、BIX投与は脳梗塞周辺領域 penumbraのERストレスを軽減し、それによるアポトーシスを抑制することで梗塞巣の増大を抑えることができることを示し、*in vivo*においてもBIXはERストレスによるアポトーシスに効果があることを示している。

我々の開発したBIXは、神経細胞への添加やマウスの脳室内投与をすることにより、ERストレスによるアポトーシスに抑止効果をもたらすことが示された。今後、臨床応用に到達するためには、BIX自身の細胞毒性の検討や血液脳関門の透過性を含めた生体内の動態など多くのハードルが存在する。しかし、神経細胞内の異常蛋白蓄積→ERストレス→神経細胞死というプロセスはADのみならず神経変性疾患の共通したものであり、シャペロン誘導によるERストレスの軽減は広い臨床応用が期待できる。

## 7. おわりに

本稿で概説したように、ERストレスに際し、細胞の恒常性はERストレス反応という survival signalとアポトーシスの death signalのバランスの上で成り立っている。ERストレスが軽微であれば、ERストレス反応がER起源のアポトーシスを凌駕するために細胞は生存するが、ERストレスが強度で長期間に及べばアポトーシスが優位となり細胞死を迎える。

近年、糖尿病、虚血性疾患、ウイルス感染などの病態がERストレスによって説明されるようになったが、精神神経疾患については端緒についたばかりである感は否めない。今後、精神疾患の病態解明や治療法開発にERストレスの理論が応用されることを期待する。

## 文 献

- 1) Bertolotti, A., Zhang, Y., Hendershot, L.M., et al.: Dynamic interaction of GRP78/BiP and the ER stress transducers in the unfolded protein response. *Nat Cell Biol*, 2; 326-332, 2000
- 2) Bonifacino, J.S., Weissman, A.M.: Ubiquitin and the control of protein fate in the secretory and endocytic pathway. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 14; 19-57, 1998
- 3) Bown, C.D., Wang, J.-F., Chen, B., et al.: Regulation of ER stress proteins by valproate: therapeutic implications. *Bipolar Disord*, 4; 145-151, 2002
- 4) Calfon, M., Zeng, H., Urano, F., et al.: IRE1

couples endoplasmic reticulum load to secretory capacity by processing the XBP-1 mRNA. *Nature*, 415 ; 92-96, 2002

5) Cichon, S., Buervenich, S., Kirov, G., et al. : Lack of support for a genetic association of the XBP1 promoter polymorphism with bipolar disorder in probands of European origin. *Nat Genet*, 36 ; 783-784, 2004

6) Deprez, P., Gautschi, M., Helenius, A. : More than one glycan is needed for ER glucosidase II to allow entry of glycoproteins into the calnexin/calreticulin cycle. *Mol Cell*, 19 ; 183-195, 2005

7) Harding, H.P., Zhang, Y., Ron, D. : Protein translation and folding are coupled by an endoplasmic-reticulum-resident kinase. *Nature*, 397 ; 271-274, 1999

8) Harding, H.P., Novoa, I., Zhang, Y., et al. : Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression in mammalian cells. *Mol Cell*, 6 ; 1099-1108, 2000

9) Hitomi, J., Katayama, T., Eguchi, Y., et al. : Involvement of caspase-4 in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and A  $\beta$ -induced cell death. *J Cell Biol*, 165 ; 347-356, 2004

10) Kakiuchi, C., Iwamoto, K., Ishiwata, M., et al. : Impaired feedback regulation of XBP1 as a genetic risk factor for bipolar disorder. *Nat Genet*, 35 ; 171-175, 2003

11) Katayama, T., Imaizumi, K., Sato, N., et al. : Presenilin-1 mutations downregulate the signalling pathway of the unfolded-protein response. *Nat Cell Biol*, 8 ; 479-485, 1999

12) Katayama, T., Imaizumi, K., Honda, A., et al. : Disturbed activation of endoplasmic reticulum stress transducers by familial Alzheimer's disease-linked presenilin 1 mutations. *J Biol Chem*, 276 ; 43446-43454, 2001

13) Kim, A.J., Shi, Y., Austin, R.C. : Valproate protects cells from ER stress-induced lipid accumulation and apoptosis by inhibiting glycogen synthase kinase-3. *J Cell Sci*, 118 ; 89-99, 2005

14) Kudo, T., Kanemoto, S., Hara, H., et al. : A molecular chaperone inducer protects neurons from ER stress. *Cell Death Differ*, 15 ; 364-375, 2008

15) Lee, R.J., Liu, C-W., Harty, C., et al. : Uncoupling retro-translocation and degradation in the ER-

associated degradation of a soluble protein. *EMBO J*, 23 ; 2206-2215, 2004

16) Ma, Y., Brewer, J.W., Diehl, J.A., et al. : Two distinct stress signaling pathways converge upon the CHOP promoter during the mammalian unfolded protein response. *J Mol Biol*, 318 ; 1351-1365, 2002

17) Macejak, D.G., Sarnow, P. : Translational regulation of the immunoglobulin heavy-chain binding protein mRNA. *Enzyme*, 44 ; 310-319, 1990

18) Molinari, M., Calanca, V., Galli, C., et al. : Role of EDEM in the release of misfolded glycoproteins from the calnexin cycle. *Science*, 299 ; 1397-1400, 2003

19) Nakagawa, T., Zhu, H., Morishima, N., et al. : Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta. *Nature*, 403 ; 98-103, 2000

20) Nakagawa, T., Yuan, J. : Cross-talk between two cysteine protease families. Activation of caspase-12 by calpain in apoptosis. *J Cell Biol*, 150 ; 887-894, 2000

21) Nishitoh, H., Matsuzawa, A., Tobiume, K., et al. : ASK1 is essential for endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death triggered by expanded polyglutamine repeats. *Genes Dev*, 16 ; 1345-1355, 2002

22) Novoa, I., Zeng, H., Harding, H.P., et al. : Feedback inhibition of the unfolded protein response by GADD34-mediated dephosphorylation of eIF2 $\alpha$ . *J Cell Biol*, 153 ; 1011-1022, 2001

23) Oda, Y., Okada, T., Yoshida, H., et al. : Derlin-2 and Derlin-3 are regulated by the mammalian unfolded protein response and are required for ER-associated degradation. *J Cell Biol*, 172 ; 383-393, 2006

24) Polymeropoulos, M.H., Swift, R.G., Swift, M. : Linkage of the gene for Wolfram syndrome to markers on the short arm of chromosome 4. *Nat Genet*, 8 ; 95-97, 1994

25) Shen, J., Snapp, E.L., Lippincott-Schwartz, J., et al. : Stable binding of ATF6 to BiP in the endoplasmic reticulum stress response. *Mol Cell Biol*, 25 ; 921-932, 2005

26) Shi, Y., Vattem, K.M., Sood, R., et al. : Identification and characterization of pancreatic eukaryotic Initiation factor 2  $\alpha$ -subunit kinase, PEK, involved in translational control. *Mol Cell Biol*, 18 ;

7499-7509, 1998

27) Sidrauski, C., Chapman, R., Walter, P.: The unfolded protein response: an intracellular signalling pathway with many surprising features. *Trends Cell Biol*, 8; 245-249, 1998

28) Swift, M., Swift, R.G.: Psychiatric disorders and mutations at the Wolfram syndrome locus. *Biol Psychiatry*, 47; 787-793, 2000

29) Tirasophon, W., Welihinda, A.A., Kaufman, R. J., et al.: A stress response pathway from the endoplasmic reticulum to the nucleus requires a novel bifunctional protein kinase/endoribonuclease (Ire1p) in mammalian cells. *Genes Dev*, 12; 1812-1824, 1998

30) Wang, X-Z., Harding, H.P., Zhang, Y., et al.: Cloning of mammalian Ire1 reveals diversity in the ER stress responses. *EMBO J*, 17; 5708-5717, 1998

31) Yasuda, Y., Kudo, T., Katayama, T., et al.: FAD-linked presenilin-1 mutants impede translation regulation under ER stress. *Biochem Biophys Res Commun*, 296; 313-318, 2002

32) Yamaguchi, H., Wang, H-G.: CHOP is involved in endoplasmic reticulum stress-induced

apoptosis by enhancing DR5 expression in human carcinoma cells. *J Biol Chem*, 279; 45495-45502, 2004

33) Yamaguchi, S., Ishihara, H., Tamura, A., et al.: Endoplasmic reticulum stress and N-glycosylation modulate expression of WFS1 protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 325; 250-256, 2004

34) Yoneda, T., Imaizumi, K., Oono, K., et al.: Activation of caspase-12, an endoplasmic reticulum (ER) resident caspase, through tumor necrosis factor receptor-associated factor 2-dependent mechanism in response to the ER stress. *J Biol Chem*, 276; 13935-13940, 2001

35) Yoshida, H., Haze, K., Yanagi, H., et al.: Identification of the cis-acting endoplasmic reticulum stress response element responsible for transcriptional induction of mammalian glucose-regulated proteins. Involvement of basic leucine zipper transcription factors. *J Biol Chem*, 273; 33741-33749, 1998

36) Yoshida, H., Matsui, T., Yamamoto, A., et al.: XBP1 mRNA is induced by ATF6 and spliced by IRE1 in response to ER stress to produce a highly active transcription factor. *Cell*, 107; 881-891, 2001

---



## ER Stress and Neuropsychiatric Disease

Takashi KUDO

*Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine*

Various stresses cause the accumulation of unfolded proteins in the endoplasmic reticulum (ER). For this serious “ER stress”, cells have unfolded protein responses (UPR) consisted of the translation block, the induction of chaperones, and ER-associated degradation (ERAD). If cells do not overcome the ER stress by UPR, ER-mediated apoptosis occurs. Recent reports showed that several diseases, such as diabetes, ischemic diseases, viral infections are caused by ER stress. In neuropsychiatric disorders, it was recently reported that ER stress involve in neurodegenerative diseases, such as Alzheimer disease and bipolar disorders.

We are developing new drugs based on UPR theory to get the next generation drug for neuropsychiatric diseases. A molecular chaperone inducer (BIX), which we recently invented, prevents neuronal death by ER stress, suggesting that it may be a potential therapeutic agent for neuropsychiatric diseases by ER stress.

<Author’s abstract>

<**Key words** : ER stress, Alzheimer disease, bipolar disorder, chaperone, cerebral ischemia>

---