



平成 28 年 9 月 16 日

細胞内の輸送プロセスに対する過負荷が 細胞増殖を阻害することを解明

岡山大学異分野融合先端研究コアの守屋央朗准教授と大学院自然科学研究科大学院生の金高令子さんらのグループは、細胞内での輸送プロセスには許容量（キャパシティ）があり、そのプロセスを通じて輸送されるタンパク質が過剰になると細胞増殖を阻害することを初めて体系的に示しました。本研究成果は 8 月 19 日、科学雑誌「*Scientific Reports*」に掲載されました。

本研究成果により、がんなど染色体の増加を伴う疾患の病態の理解や新たな治療手段の開発、ならびに細胞内の各区画におけるタンパク質の人工的な大量産生に役に立つと期待されます。

<業績>

本学異分野融合先端研究コアの守屋准教授と大学院自然科学研究科大学院生の金高さんのグループは、細胞内での輸送プロセスには許容量（キャパシティ）があり、そのプロセスを通じて輸送されるタンパク質が過剰になると細胞増殖を阻害することを、初めて体系的に示しました。

今回、研究グループは、緑色蛍光タンパク質（GFP）に、核内・核外・ミトコンドリア・小胞体などの細胞内小器官（オルガネラ）や細胞膜に輸送されるためのシグナル配列をつなぎ、それぞれを酵母細胞内でどれだけ過剰にすれば細胞増殖が阻害されるかを、遺伝子つなひき（gTOW）法によって調べました（これらシグナル配列をもつ GFP を、ここでは「局在化 GFP」と呼びます）。その結果、局在化 GFP は、シグナルを持たない GFP よりも低い発現量で細胞増殖を阻害することを見出しました。また、過剰発現の限界は GFP につないだシグナル配列によって大きく異なっており、細胞内の輸送プロセスのキャパシティの違いもこの研究により見えてきました。

さらに、研究グループでは、局在化 GFP の大量発現が及ぼす遺伝子発現への影響の調査と、輸送される GFP の大きさや性質、シグナル配列の違い、輸送体やタンパク質の品質管理に関わる遺伝子の変異が局在化 GFP の発現限界に及ぼす影響を調べました。その結果、いくつかの輸送プロセスについては、局在化 GFP の過剰が、輸送体の枯渇を引き起こしていること、輸送先のオルガネラの障害を起こしていることを確認しました。また、輸送に失敗したタンパク質や、輸送後に正しく折りたたまれなかったタンパク質が、オルガネラの障害を引き起こしているということも明らかにしました。



PRESS RELEASE

<背景>

細胞にとって必要のないタンパク質を大量に発現させると、細胞増殖に悪影響を与えることが知られています。これは、タンパク質の合成や分解というプロセスに関わる資源がそのタンパク質に独占的に利用されてしまい、増殖に必要な他のタンパク質が作れなくなるためと考えられており、「タンパク質負荷 (Protein burden)」と呼ばれる現象です。これまでに守屋准教授のグループは、真核細胞のモデルである酵母細胞を使い、GFP を細胞に必要なタンパク質のモデルとして用いることで、GFP がどれくらい大量に発現したらタンパク質負荷を引き起こすかを、遺伝子つなひき (gTOW) 法によって評価することに成功しています。gTOW 法は、守屋准教授のグループが独自に開発した、「特定のタンパク質をどれだけ過剰にしたら細胞増殖が阻害されるか (過剰発現の限界)」を体系的に評価できる実験手法です。

ヒトの細胞などの真核細胞の内部は、核やミトコンドリア・小胞体などの、膜に囲まれたオルガネラによって複雑に区画化されています。遺伝情報の発現をつかさどる核とタンパク質生産工場である細胞質の間では、常に大量のタンパク質のやり取りが行われています。また、酸素呼吸をつかさどるミトコンドリアには、ミトコンドリアを作るためのタンパク質や呼吸に必要なタンパク質が送り込まれます。小胞体には、膜に埋め込まれたり膜に包まれたりして働く多数のタンパク質が送り込まれます。このように、各オルガネラには、そこで働くタンパク質が常に輸送され続けていて、そのために特殊な「運び屋タンパク質 (輸送体)」が使われます。輸送体は、タンパク質が持つ短いアミノ酸配列 (シグナル配列) を認識して、そのタンパク質を各オルガネラへと輸送します。このような輸送の結果生じるのが、細胞内各所へのタンパク質の「局在化」です。タンパク質の局在化においても、タンパク質の合成や分解と同様に輸送体という資源を利用することから、局在化するタンパク質の大量発現は細胞増殖に悪影響を与える可能性があります。しかし、これまでに細胞内の輸送プロセスに対する過剰な負荷が細胞増殖に及ぼす影響が体系的に調べられたことはありませんでした。

<見込まれる成果>

本研究は、細胞内での輸送システムにも人間社会の輸送システムと同様にキャパシティがあり、積み荷を大量に輸送しようとするシステムとするとシステムの障害を引き起こすという、新しい視点での細胞像を提供するものです。輸送に過剰な負荷をかけた際に障害が起きる原因は何か、そのような障害のメカニズムには人間社会の輸送システムとどんな共通点があるのかという点に研究グループは興味を持っています。

がんの特徴の一つは、染色体数の増加です。このためがん細胞においては、輸送されるタンパク質が一斉に過剰発現し、正常細胞に比べ輸送プロセスに強い負荷がかかっていることが考えられます。輸送プロセスへのさらなる負荷は、がん細胞のみを特異的に不活化する新たな手段につながると期待されます。また、細胞内の特定の区画でタンパク質を大量生産させたい場合に、今回の研究の知識が活かされるとグループでは考えています。



PRESS RELEASE

<研究助成金情報等>

本研究は、科学研究費補助金、岡山大学・大学機能強化戦略経費、旭硝子財団研究助成金を用いて行われました。

<論文情報等>

論文名：Cellular growth defects triggered by an overload of protein localization processes

掲載誌：Scientific Reports

DOI：10.1038/srep31774

著者：Reiko Kintaka, Koji Makanae, and Hisao Moriya

発表論文はこちらからご確認いただけます。

<http://www.nature.com/articles/srep31774>

<お問い合わせ>

岡山大学異分野融合先端研究コア

准教授 守屋 央朗

(電話番号) 086-251-8712

(FAX番号) 086-251-8717



PRESS RELEASE

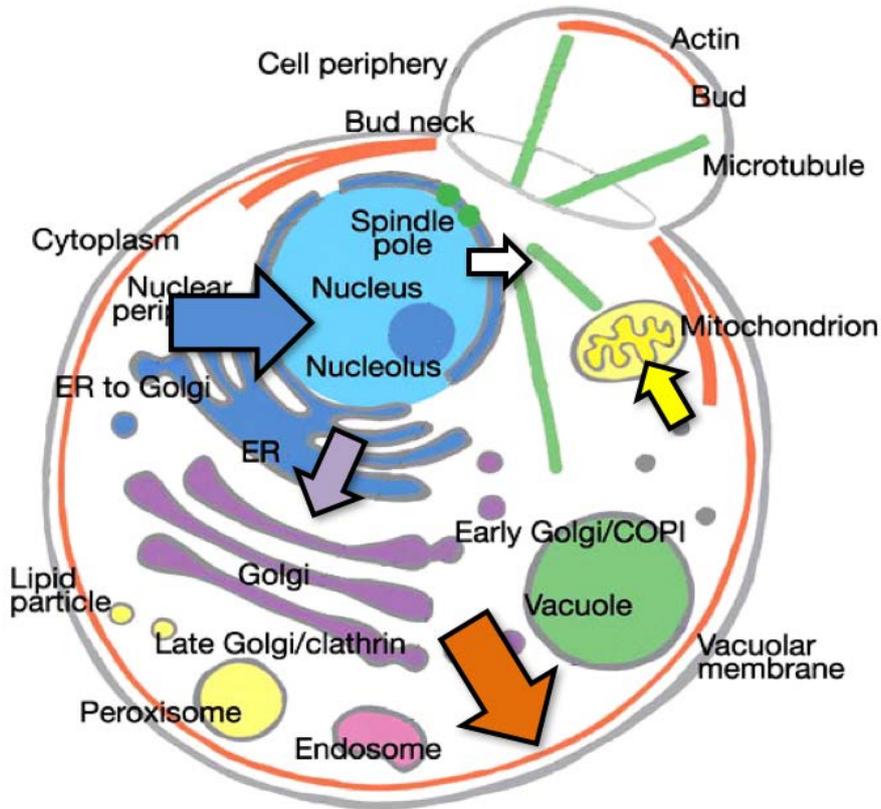


図 1. 真核細胞の内部は細胞内小器官（オルガネラ）によって高度にコンパートメント化されている。本研究では、各オルガネラへの輸送プロセスの許容量が異なっていること（矢印の大きさを示した）、輸送プロセスへの過負荷が細胞増殖を阻害することを初めて体系的に明らかにした。