



解剖・組織学講座

細胞内のロジスティクスを 顕微鏡解析技術で解きほぐす



主任教授 和栗 聡

体の中の細胞は多様なストレスに適応しながら生きています。そこでは新たな分子を作るだけでなく、要らなくなったものを分解したり、リサイクル利用したりしますが、これを細胞内分解システムと呼びます。この仕組みがおかしくなるとタンパク質や脂質が関係のないところで機能したり、淀んで凝集物となったりして病気を引き起こしてしまいます。私たち解剖・組織学講座では、そのシステムを支える機構として、不必要となった細胞成分を収集する「オートファジー」、そしてリソソーム酵素や分解される成分を運ぶ「メンブレントラフィック」に注目しています。多くの人にとって聞き慣れない言葉かと思いますが、ここでは最新の成果を交えて解説します。

「オートファジー (自食作用)」が絶食により肝臓や筋肉で誘導されることは良く知られています。まず始めに隔離膜が細胞質の一部を取り囲み、直径0.5-1 μmのオートファゴソームになります (図1)。ここにリソソームが融合すると内容物がアミノ酸レベルまで分解され、他の臓器に供給されるわけです。その隔離膜の由来は50年以上謎でしたが、最近私たちは隔離膜が小胞体から細管集合体を介して形成されることを発見し、膜動態の理解に貢献しました (図2; Uemura et al., MCB, 2014)。

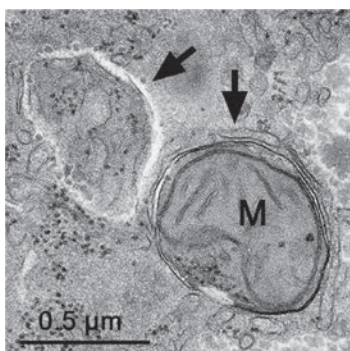


図1: 肝細胞におけるオートファゴソームの電顕像
細胞質やミトコンドリア(M)が二重膜で囲まれている(矢印)。
(Kageyama 他, 2014, J Biol Chem, 289:24944より改変)

一方、オートファジーで特異的に分解されるSqstm1タンパク質は、同時にユビキチン化タンパク質を分解に導くアダプターとしても知られています。私たちは共同研究を進める中でSqstm1がKeap1-Nrf2経路という別のストレス応答機構と連動し、癌細胞の生存戦略として重要であることを突き止めました (Ichimura et al., Mol Cell, 2013; Saito et al., Nat Commun, 2016)。

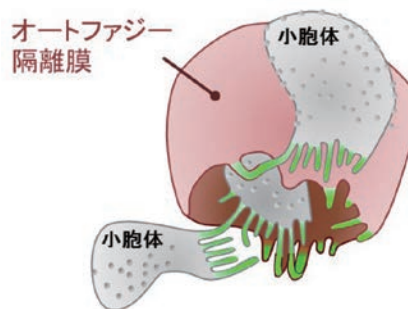


図2: オートファジー隔離膜の生成モデル
細管集合体(緑部分)を発見した。
(Uemura 他, 2014, Mol Cell Biol, 34: 1695より改変)

細胞内では直径0.1 μm程度の輸送小胞がオルガネラ間を行き来して、特定の分子を運びますが、この細胞内物流システムを「メンブレン (膜) トラフィック (輸送)」と呼びます。ここで私たちは、分子を小胞に積み込む時に機能するクラスリンアダプターの研究を行っています。この因子がうまく働かないと特定分子の効率的な輸送が妨げられ、その機能も損なわれます。最近、ギガ2 (GGA2) というクラスリンアダプターが上皮成長因子受容体 (EGFR) の分解にも関与し、癌増殖を調節するという新たなメカニズムを発見しました (図3; Uemura et al., Sci Rep, 2018)。

当研究室を特徴づける技術は電子顕微鏡解析です。遺伝子改変技術が進歩したおかげで病態モデルとなる細胞や動物は増加の一途を辿り、常に多数の共同研究プロジェクトが走っています。

私たちは細胞内の営みをオートファジー、メンブレントラフィックの分野で明らかにし、これらに関わる病態とその治療法の糸口発見に貢献したいと考えています。最先端の科学と想像膨らむ電子顕微鏡の世界を堪能してみませんか。

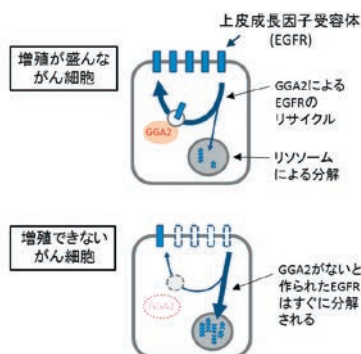


図3: ギガ2 (GGA2) によるがん増殖の新たなメカニズムの発見。