

1分子の構造変化が制御するオルガネラダイナミクス

—オルガネラ膜変形の新たな分子機序の解明—

(報道概要)

徳島大学大学院医歯薬学研究部生化学分野の坂根亜由子准教授、佐々木卓也教授らは、細胞内での分子輸送に関わる小器官（オルガネラ）のひとつであるリサイクリングエンドソームがダイナミックな膜変形を引き起こす仕組みを新たに見出しました。リサイクリングエンドソームをチューブ状に長く伸ばす膜変形は、細胞膜表面に存在する受容体や接着分子などの機能分子が細胞内に取り込まれて再び細胞膜表面へとリサイクルされる際に重要な役割を担っており、細胞増殖、運動、分化など多彩な細胞機能に寄与しています。種々の機能分子のリサイクリング機構の破綻は、組織・器官形成の異常やがん転移に関わっていると考えられます。さらに、リサイクリングエンドソームは、ウイルス感染過程においても利用されていることが知られています。したがって、本研究成果は、組織・器官形成の仕組みやがん転移機構の解明のみならずウイルス感染機序の理解にもつながる可能性があり、今後の医学への貢献も多いに期待されます。

徳島大学生化学分野の坂根亜由子准教授、佐々木卓也教授は、矢野隆章准教授（同大学ポストLEDフォトンクス研究所）、堀川一樹教授、原佑介助教（同大学光イメージング研究分野）、内橋貴之教授（名古屋大学大学院理学研究科）、竹居孝二教授、山田浩司准教授（岡山大学学術研究院医歯薬学域）、井本逸勢研究所長（愛知県がんセンター研究所）、栗栖修作助教（徳島大学細胞生物学分野）との共同研究により、JRABという1分子の構造変化に着目し、リサイクリングエンドソームの膜変形が引き起こされる仕組みを新たに見出しました。

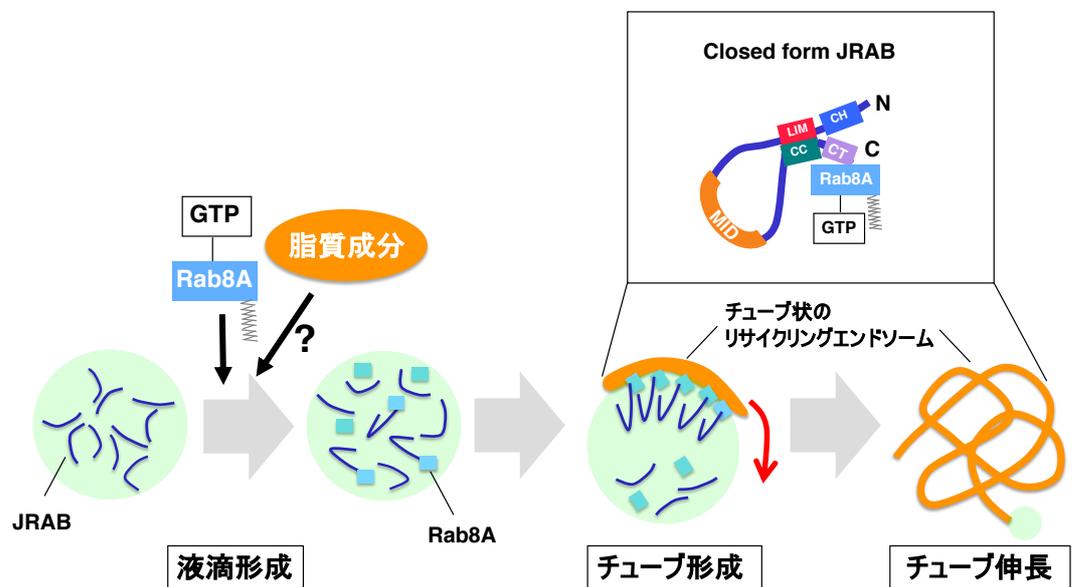
リサイクリングエンドソームは、脂質二重膜からなる長いチューブ構造を形成し、細胞膜表面に存在する受容体や接着分子などの様々な機能分子が細胞内に取り込まれて再び細胞膜表面へリサイクルされる（リサイクリング）際に重要な役割を担っています。今回、共同研究グループは、低分子量Gタンパク質 Rab8A の標的タンパク質である JRAB の構造に着目して、リサイクリングエンドソームの膜ダイナミクスの制御機構を解明しようと試みました。

本研究成果では、二種の JRAB ドメイン欠損変異体を用いて高速原子間力顕微鏡による解析を行なって JRAB が open form と closed form の構造を取り得ることを証明しました。さらに、JRAB の FRET プローブを用いた解析で、JRAB は Rab8A と結合することで closed form を維持することを示しま

した。また、細胞生物学的解析によって、Rab8A は、その脂質修飾された C 末端領域によってリサイクリングエンドソームに局在し、そこに JRAB をリクルートすることを明らかにしました。リクルートされた JRAB は、Rab8A との結合により closed form になり、その結果、リサイクリングエンドソームのチューブ状構造が形成されることが示されました。さらに、JRAB-Rab8A 複合体が形成するリサイクリングエンドソームのチューブ状構造の起源は細胞内で高濃度になった JRAB が相分離してできた液滴であることが、ラマン分光法や FRAP、試験管内での液滴再構築実験などの多角的なアプローチによって示唆されました。

受容体や接着分子などのリサイクリングは、細胞増殖、運動、分化など様々な細胞機能に寄与しており、その破綻は、組織・器官形成の異常やがん転移に関わると考えられます。さらに、ウイルスの宿主細胞への感染過程においてもリサイクリングエンドソームが利用されていることが知られています。したがって、リサイクリングエンドソームの膜ダイナミクスの制御機構の一端を明らかにした本研究成果は、今後、発生異常の病態解明やがん転移機構の解明、ウイルス感染機序の理解につながることを期待されます。

本研究成果は、英国の科学雑誌『*Communications Biology*』に掲載されます。
 公表日：日本時間 2021 年 5 月 11 日(火)18 時 00 分 (英国時間 2021 年 5 月 11 日 10 時 00 分)



お問い合わせ先

【研究内容に関すること】

部局名 徳島大学大学院医歯薬学研究部
生化学分野
徳島大学ポストLEDフォトンクス研究所
医光融合研究部門

責任者 坂根亜由子

電話番号 088-633-9225

メールアドレス sakane@tokushima-u.ac.jp

【その他本件に関すること】

部局名 医学部総務課総務係

電話番号 088-633-9116

メールアドレス isysoumu1k@tokushima-u.ac.jp

部局名 ポストLEDフォトンクス研究所事務室

電話番号 088-656-9701

メールアドレス postled@tokushima-u.ac.jp