



TOKYO UNIVERSITY OF SCIENCE

1-3 KAGURAZAKA, SHINJUKU-KU, TOKYO

162-8601, JAPAN

Phone: +81-3-5228-8107

2016年2月26日

報道関係各位

細胞が外部から分子を取り込む機構の新しいメカニズムの発見

～アクチン細胞骨格によるエンドサイトーシスの制御機構を解明～

東京理科大学

東京理科大学 基礎工学部生物工学科 十島 二郎（としま じろう）准教授と東京工科大学 教養学環 十島 純子（としま じゅんこ）教授等の研究チームは、細胞が外部から物質を取り込む現象であるエンドサイトーシスについて、アクチン細胞骨格を介する新しいメカニズムを発見しました。

エンドサイトーシスはヒトから酵母に至るすべての真核生物の細胞に備わる機能であり、細胞による外部から栄養物質の取り込み、神経伝達物質の放出サイクル、他の細胞から分泌された情報分子の細胞内への取り込み等、様々な生命現象において非常に重要です。また、エンドサイトーシスはインフルエンザやC型肝炎ウイルスなどの細胞への感染や、細胞のがん化にも深く関わっています。このため、本研究で明らかにされた新しい細胞のエンドサイトーシス機構は、様々な基本的な生命現象の分子機構のみならず、エンドサイトーシスが原因となり引き起こされる疾患の基本メカニズムの解明につながることを期待されます。尚、本研究成果は、シークハウス教授（IST、オーストリア）らとの共同研究によるものです。

* 本研究成果は本日（現地時間、平成28年2月25日）の生命科学雑誌「*eLife*」（オンライン版）に掲載されました。

<原論文情報>

Junko Y. Toshima¹, Eri Furuya², Chisa Kanno², Yuta Sakamoto², Masashi Ebihara², Makoto Nagano², Daria Elisabeth Siekhaus³, and Jiro Toshima²: Yeast Eps15-like endocytic protein Pan1p regulates regulates the interaction between endocytic vesicles, endosomes and the actin cytoskeleton. *eLife*, DOI: 10.7554/eLife.10276, 2016)

¹東京工科大学教養学環

²東京理科大学基礎工学部

³Institute of Science and Technology Austria

【研究の背景】

ヒトを含むすべての生物の体の最小単位は細胞であり、栄養の摂取、エネルギーの産生、老廃物の処理などをはじめとする、ほとんどの生命現象は細胞単位で行われています。また、病原ウイルスが感染し、死滅させてしまうのも細胞であり、異常に増殖して「がん」を作るのも細胞です。このため、細胞のはたらきが生命活動そのものであるといっても過言ではありません。エンドサイトーシスは、私達の体の中のすべての細胞に備わる非常に基本的な生命現象であり、細胞が外部から栄養物質や、細胞機能を維持するための情報分子を取り込む機構です（図1）。

細胞がこれら外部の物質や情報分子を取り込むと、それらは細胞内に存在する輸送経路によって、最終的にリソソームと呼ばれる細胞内小器官に送られ、取込まれた分子は再利用や、情報の消去のために分解されます。細胞が外部から取り込む物の中には、病原ウイルスも含まれており、エンドサイトーシスにより細胞内に侵入したウイルスは様々な病気を引き起こします。これらのことから、エンドサイトーシスの分子メカニズムを明らかにすることは、正常な細胞の活動、ひいては私達の健康にとっても重要であると考えられます。

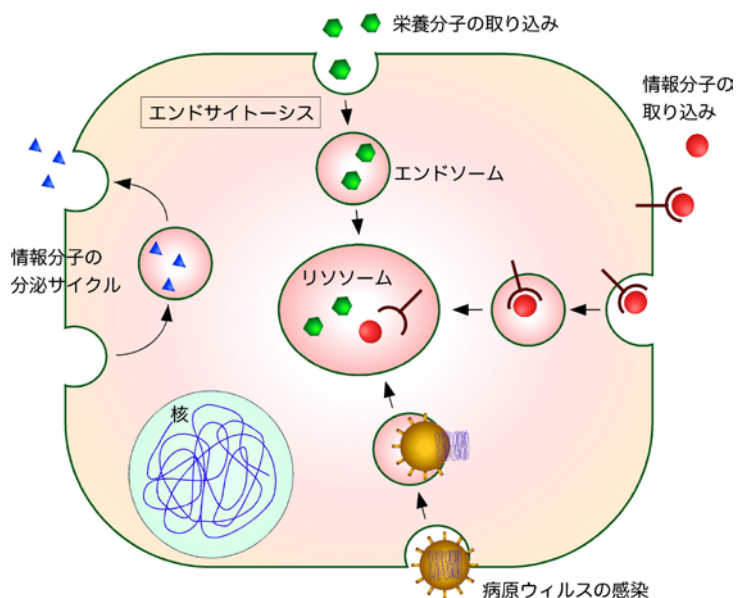


図1. 細胞におけるエンドサイトーシスの役割

十島(二)准教授らは、以前の研究において、エンドサイトーシス研究の優れたモデル生物である出芽酵母において、エンドサイトーシスにおける分子の輸送がアクチン細胞骨格に依存しており、その制御にPan1タンパク質（ヒトEPS15タンパク質）が重要な働きをしていることを明らかにしました（Nature Cell Biology, 2005）。また、十島(純)教授らは、以前の研究において、エンドサイトーシス過程を可視化することのできる新規の蛍光分子マーカーの開発に成功し、新しいエンドサイトーシスの輸送経路を発見しました（Nature communications, 2014）。今回、十島(二)准教授らのグループは、Pan1タンパク質の変異体を用いて、エンドサイトーシスにより形成される小胞の輸送におけるアクチン細胞骨格の役割について、詳細な解析を行いました。

【研究成果の概要】

本研究グループは、エンドサイトーシスにおいて形成される輸送小胞が細胞内のアクチン繊維をどのように利用しているのかを調べるため、アクチンへの結合能が増加する Pan1 変異体の作製を試みました。Pan1 タンパク質（ヒト Eps15 タンパク質）はエンドサイトーシスにより形成される輸送小胞に存在する被覆タンパク質の一種であり、リン酸化修飾依存的にアクチン繊維に結合することができます。十島(純)教授らは、リン酸化修飾を全く受けない Pan1 変異体の作製に成功し、この変異体が細胞内のアクチン繊維と恒常的に結合することを見出しました。この結果、驚くべきことに、この変異体ではエンドサイトーシスにより形成された輸送小胞がアクチン繊維に結合し、アクチン線維を線路のように利用して移動することを発見しました。さらに、アクチン繊維への結合能を失わせた Pan1 変異体では、この輸送小胞とアクチン線維の結合は抑制されることを見出しました。これらの発見は、エンドサイトーシスにより形成された輸送小胞が、広大な細胞の中で、正確にかつ効率的に目的の場所（リソソーム）へと運ばれるメカニズムを示唆しています。

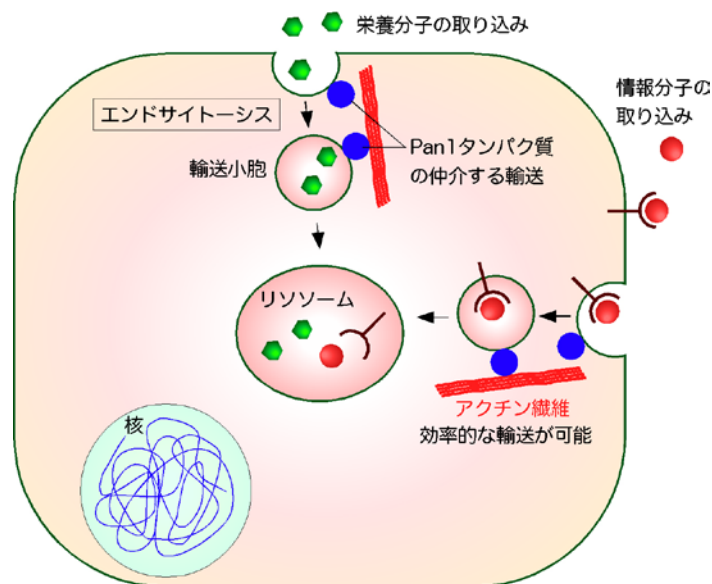


図2. アクチン繊維によるエンドサイトーシスの効率的な輸送の模式図

【今後の展望】

ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、トリインフルエンザ等、病原ウイルスの人類に与える脅威は近年ますます高まっており、これとともにウイルスの主要感染経路であるエンドサイトーシスの分子メカニズムの解明も重要性を増しています。本研究では、出芽酵母を用いて、アクチン繊維が小胞輸送の道の役割を果たし、細胞内の効率的な輸送を実現できる新しいメカニズムを明らかにしました。これまでの研究において、エンドサイトーシスにはもう一つの細胞骨格である微小管も重要な役割を果たしていることが明らかにされています。このため、今後はアクチン繊維と微小管がどのようにクロストークし、効率的な小胞輸送を実現しているかを明らかにすることが重要です。

～本件に関するお問い合わせ～

東京理科大学 研究戦略・産学連携センター

TEL : 03-5228-7440 FAX : 03-5228-7441

E-mail : ura@admin.tus.ac.jp