



細胞内のタンパク質配送システムに新たな発見 ～ ペルオキシソーム形成異常症関連タンパク質 Pex26p の輸送機構を解明 ～

概要

真核生物の細胞内には脂質膜で仕切られた種々の細胞小器官が存在し、細胞機能の発現を支えています。細胞小器官ひいては細胞が正常に機能するためには、細胞内で合成されたタンパク質がそれぞれの「仕事場」となる特定の細胞小器官へ正確に運搬される必要があります。この「タンパク質の選別輸送」が破綻すると疾患を惹起することが知られています。九州大学大学院理学研究院 生物科学部門の藤木幸夫 主幹教授（理事・副学長）の研究グループは、ヒトをはじめとする哺乳動物の細胞内において、C末アンカー型タンパク質（※1）が細胞内小器官の一つであるペルオキシソーム（※2）へ選択的に配送される仕組みを解明しました。一般に、タンパク質輸送機構の枠組みは生物種間で高度に保存されていますが、C末アンカー型タンパク質のペルオキシソームへの輸送機構は酵母と哺乳類で異なることを発見しました。今回の研究結果は、C末アンカー型タンパク質の選別輸送機構のみならず、ペルオキシソームの形成・維持機構、細胞機能の発現・制御機構の全容解明につながることを期待されます。

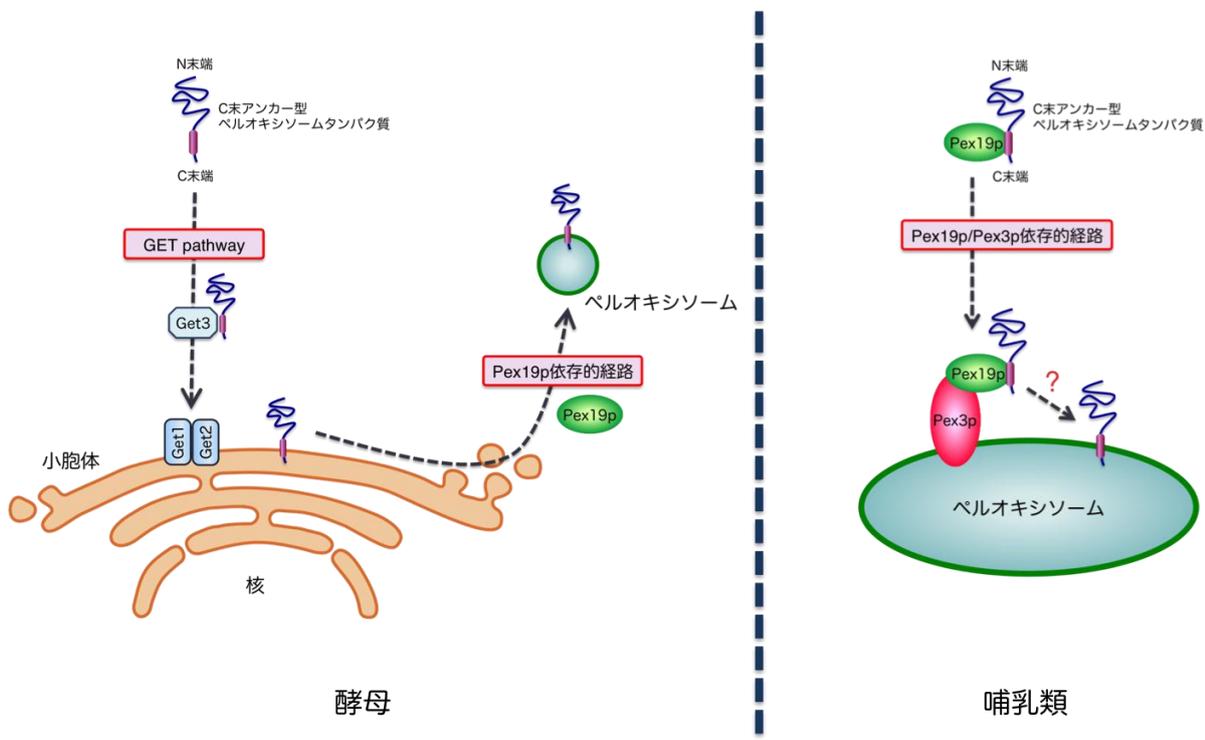
本研究成果は、2013年3月4日（米国東部時間：午前9時）に米国科学雑誌「The Journal of Cell Biology」に掲載されます。

■背景・内容

C末アンカー型タンパク質はほとんど全ての細胞小器官にみられ、その細胞内局在は膜貫通領域（※図1）を含む分子内C末端部に書き込まれた配送情報（配送シグナル）によって決定されます。細胞内で新たに合成されたC末アンカー型タンパク質は、各々の配送シグナルに応じて小胞体膜、ミトコンドリア外膜、ペルオキシソーム膜、あるいは色素体外膜へ輸送、挿入されます。近年、C末アンカー型タンパク質をエネルギー（ATP）依存的に小胞体へ輸送するGET pathway（※3）と呼ばれるシステムの存在とその概要が明らかにされました。一方、ペルオキシソームへの輸送機構については、ペルオキシソーム形成因子（ペルオキシシン；※4）の一つであるPex19p（※5）の関与が示され、ごく最近の酵母系を用いた研究では、C末アンカー型ペルオキシソームタンパク質はGET pathwayによって小胞体膜へ挿入された後、Pex19pの働きを介した経路でペルオキシソームへ運ばれることが示唆されてきました（図1-左）。しかし、哺乳動物細胞におけるペルオキシソームへの輸送分子機構は全く不明なままでした。

そこで今回、研究グループは代表的なC末アンカー型ペルオキシソームタンパク質であるPex26p（※5）の輸送機構について詳細な検討を行いました。その結果、新規に合成されたPex26pは細胞質ゾルでPex19pによって捕まえられた後、Pex19pとペルオキシソーム膜上に存在するPex3p（※5）との結合を介してペルオキシソームへ直接運ばれることを見出しました（図1-右）。また、酵母系とは異なり、哺乳動物細胞においてはGET pathwayの寄与がないことも明らかにしました。さらに、C末アンカー型タンパク質の選別輸送機構に対する理解を深めるため、C末アンカー型ペルオキシソームタンパク質の配送シグナルについても解析を行いました。その結果、GET pathwayに取り込まれることを防ぐために疎水性度が比較的低い膜貫通領域を持つこと、およびPex19pと結合するために正電荷を帯びたC末端を有することが特に重要であることを見出しました。

本研究によって、C末アンカー型タンパク質が各々の標的膜へ選択的に配送される機序を理解する上で必要不可欠な情報が提供されたこととなります。



【図1】 酵母(左)および哺乳類(右)におけるC末アンカー型ペルオキシソームタンパク質の輸送機構

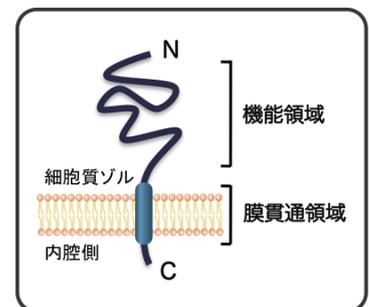
■今後の展開

今回、Pex26pのペルオキシソームへの標的化機構が解明されましたが、膜への挿入機構については依然として不明な点が多く残されているため、その詳細解明に大きな期待がかかります。また、一部のC末アンカー型タンパク質はペルオキシソームとミトコンドリアの両方へ局在することが知られているため、この両局在のメカニズムについても解析が必要です。今後は、C末アンカー型タンパク質が各標的膜へ選択的に配送される仕組みの全容を明らかにすることで、細胞機能の発現・制御を支える「タンパク質選別輸送」に対する理解をさらに深めることが期待されます。「タンパク質選別輸送」に関する知見は、生命現象の根幹となる細胞構造の形成・維持機構の解明、その破綻を原因とする各種病態の理解あるいは治療へ向けた取り組み、さらには真核細胞を用いたバイオ医薬品生産等における産業的応用など、学術的には勿論、産業的にも価値が高いと考えられます。

【用語解説】

(※1) C末アンカー型タンパク質

分子内のカルボキシル末端(C末端)に存在する唯一の膜貫通領域を介して脂質膜へ繋留された膜タンパク質で、アミノ末端(N末端)の機能領域を細胞質ゾルに露出している(右図)。ほとんどの細胞小器官にみられ、タンパク質輸送やアポトーシス(プログラムされた細胞死)の制御、抗ウイルス応答など、多様かつ重要な役割を果たしている。真核細胞内の全膜タンパク質の約5%を占めると言われている。



(※2) ペルオキシソーム

真核細胞に普遍的に存在する球状ないし楕円状の細胞小器官。内部には種々の酸化酵素と過酸化水素を分解するカタラーゼが含まれ、様々な代謝反応の場となる。ヒトにおいては脂肪酸の分解やエーテルリン脂質の合成、胆汁酸合成、ドコサヘキサエン酸(DHA)合成などを担っている。ヒトにおいてペルオキシソームの形成に異常が生じると、ツェルヴェガー症候群に代表される致死性の遺伝疾患(ペルオキシソーム形成異常症)を引き起こすことが知られている。

(※3) GET pathway

C末アンカー型タンパク質をエネルギー（ATP）依存的に小胞体膜へ運搬、挿入するシステム。生物種間で高度に保存されている。細胞質ゾルに存在する ATP 分解酵素（哺乳類 TRC 4 0 / 酵母 Get3）を中心に、複数の細胞質ゾル性因子および小胞体膜上因子が協調的に働き、新たに合成された C 末アンカー型タンパク質を効率的に小胞体膜へ輸送する。一部の例外を除き、小胞体へ運ばれる C 末アンカー型タンパク質はこのシステムによって運搬されている。

(※4) ペルオキシソーム形成因子（ペルオキシシン）

ペルオキシソームの形成や増殖・分裂に関わるタンパク質群の総称。PEX 遺伝子にコードされている。ヒトでは 14 種類が同定されており、それぞれを欠損したペルオキシソーム形成異常症患者も報告されている。ペルオキシソームの膜形成を担うもの、ペルオキシソーム内腔タンパク質の輸送を担うもの、およびペルオキシソームの増殖・分裂を制御するものに大別される。

(※5) Pex3p、Pex19p、Pex26p

いずれもペルオキシシンの一つ。

Pex3p: ペルオキシソーム膜タンパク質。ペルオキシソーム膜形成に関与する。

Pex19p: 主に細胞質ゾルに存在。Pex3p と同様にペルオキシソーム膜形成に関与する。

Pex26p: C 末アンカー型ペルオキシソームタンパク質。ペルオキシソーム内腔タンパク質の輸送を担う。

■ 論文

Yagita, Y., T. Hiromasa, and Y. Fujiki. 2013. Tail-anchored PEX26 targets peroxisomes via a PEX19-dependent and TRC40-independent class I pathway. *J. Cell Biol.* DOI: 10.1083/jcb.201211077

【お問い合わせ】

理学府 藤木研究室

八木田 悠一

電話：092-642-4194

Mail：sl306056@s.kyushu-u.ac.jp