



2020年11月13日

報道機関各位

東京工業大学
山形大学
九州大学
東京都立大学

後生動物細胞からの内生グアノシン 4 リン酸(ppGpp)の検出に成功 —動物型 ppGpp シグナル伝達系という新たな研究領域の開拓—

【要点】

- グアノシン 4 リン酸 (ppGpp) は、細菌の栄養飢餓応答時のシグナル物質として発見されたが、動物細胞では半世紀にわたり未確認だった。
- ショウジョウバエやヒト細胞からの ppGpp 検出に世界で初めて成功し、その量が発生段階に応じて変化することを明らかにした。
- 動物細胞内にも ppGpp 代謝系が存在し、発生の調節や環境適応に用いられていると考えられる。

【概要】

東京工業大学 生命理工学院 生命理工学系の伊藤道俊大学院生（研究当時）と増田真二准教授らの研究グループは、山形大学の及川彰教授、九州大学の川畑俊一郎教授、東京都立大学の朝野維起助教らのグループと共同で、細菌のセカンドメッセンジャー（用語 1）として知られるグアノシン 4 リン酸 (ppGpp) を、後生動物（用語 2）の細胞から検出することに世界で初めて成功した。

細菌は、外部環境変化に応じて ppGpp を合成することで代謝を最適化し、栄養飢餓応答や抗生物質耐性などを向上させている。本研究では、後生動物では世界で初めて、ショウジョウバエでの ppGpp の検出に成功した。さらに ppGpp 分解酵素を欠損したショウジョウバエは野生型の約 7 倍の ppGpp を蓄積していることを明らかにした。ショウジョウバエ中の ppGpp 量が発生段階に応じて大きく増減することから、動物細胞内には ppGpp 代謝系が存在しており、発生の調節や環境適応に用いられていると考えられる。

今回の発見によって、ppGpp が動物細胞にも存在することが確認されたことで、今後は、その機能に関する研究の進展が期待される。研究成果は 11 月 13 日（イギリス時間）発行の「*Communications Biology*（コミュニケーションズ・バイオロジー）」に掲載された。

●研究の背景と経緯

グアノシン 4 リン酸 (ppGpp) は、細菌が外部環境に適応する際に重要な働きをするセカンドメッセンジャーとして、1969年に発見された。細菌がアミノ酸欠乏条件にさらされると、ppGpp が急速に合成される。蓄積した ppGpp が遺伝子発現 (用語 3) などの代謝を抑制することによって、細菌は栄養欠乏条件に適応する。近年、植物の葉緑体でも ppGpp が働いていることが明らかとなっている。ppGpp の合成・分解を行う酵素は RelA/SpoT homolog (RSH) と呼ばれる。この RSH がヒトやマウス、ショウジョウバエなどの後生動物でも広く保存されていることが、これまでの研究から確認されていた。後生動物の RSH は、Metazoan SpoT homolog 1 (Mesh1) と呼ばれ、ppGpp の分解に寄与すると考えられてきた。しかし、細菌での ppGpp 発見から半世紀たった現在まで、動物細胞由来の内生 ppGpp は確認されておらず、Mesh1 が動物細胞内で実際に ppGpp 分解酵素として機能しているのかは明らかになっていなかった。

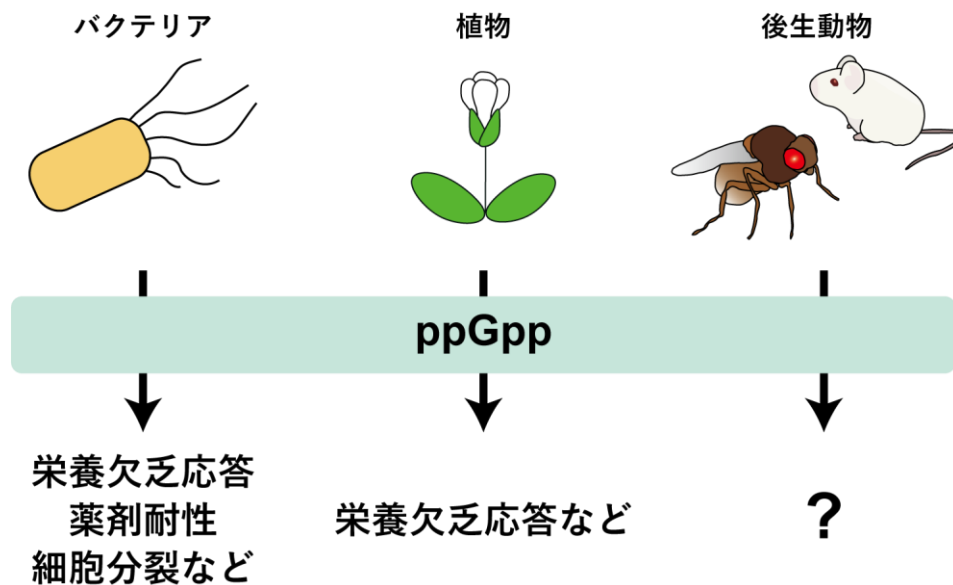


図 1 各生物における ppGpp の機能

ppGpp は、細菌では種々の応答に関与することが知られ、植物でもその機能が解明されつつある。しかし、後生動物では内生 ppGpp が検出された例がほとんどなかったため、その機能は一切明らかになっていなかった。

●研究内容

増田准教授らのグループは、モデル動物であるショウジョウバエを用いて、内生 ppGpp の検出を試みた。増田研究室で開発されていた、固相抽出 (用語 4) および高速液体クロマトグラフィー・質量分析法 (用語 5) を用いた、植物からの ppGpp 定量法を応用したところ、ショウジョウバエからも ppGpp が検出された (図 2 左)。

検出される ppGpp 量は、幼虫や成虫よりも、さなぎの段階で顕著に多かった。また、ヒト培養細胞からも同様に ppGpp が検出されたことから、動物細胞内には広く ppGpp が存在していると考えられる。さらに、ショウジョウバエ幼虫の *Mesh1* 遺伝子欠損体における ppGpp 量を定量したところ、野生型の約 7 倍に増加しており、Mesh1 タンパク質が後生動物の内生 ppGpp 量を制御していることが明らかとなった (図 2 右)。

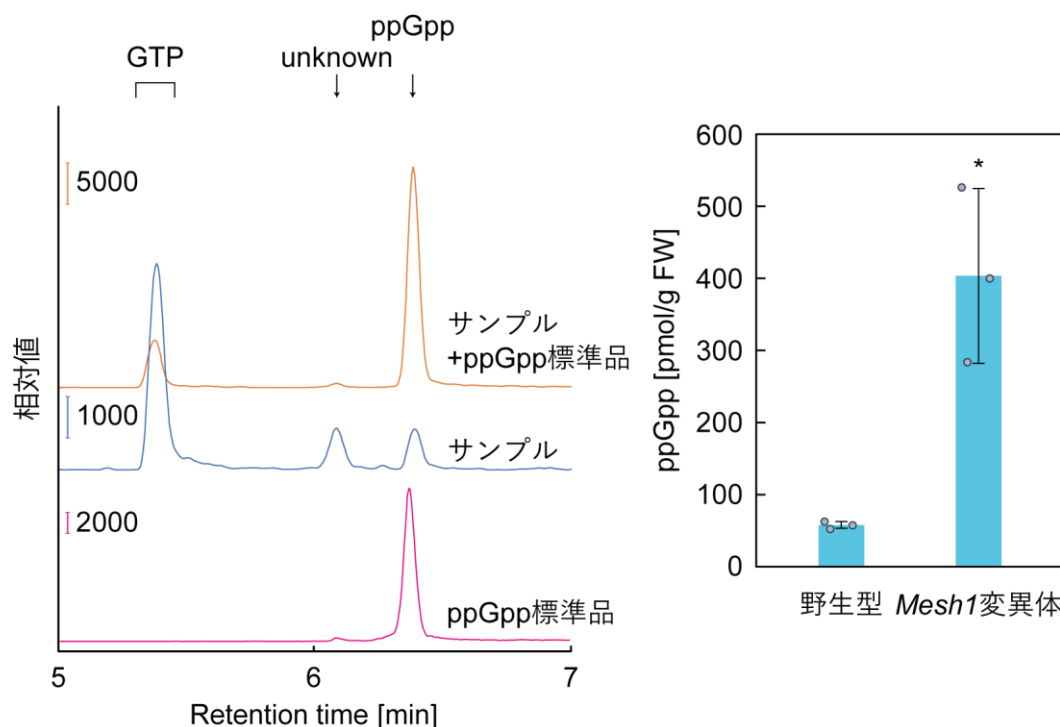


図 2 ショウジョウバエ由来の ppGpp 検出

(左) 高速液体クロマトグラフィー・質量分析法を用いて、ショウジョウバエ幼虫から ppGpp を検出することに成功した。(右) 動物の ppGpp 分解酵素 Mesh1 を欠損したショウジョウバエ幼虫は、野生型の約 7 倍の ppGpp を蓄積していた。

このことから、動物細胞には、未知の ppGpp 合成酵素を含む ppGpp の代謝系が存在していることが示唆される。また、今回検出された生重量あたりの ppGpp 量が、大腸菌の数百分の一から数千分の一程度であったことから、動物における ppGpp 依存のシグナル伝達系は、大腸菌とは異なる可能性が高い。細菌では、ストレスなどを受容した際に合成され、蓄積される大量の ppGpp が、ターゲットとなるタンパク質に直接作用することで、遺伝子発現や代謝を変化させる。しかし後生動物では、低濃度の ppGpp しか蓄積されないため、ppGpp が結合することによって活性化する未知のシグナル増幅タンパク質が存在し、その仲介によって遺伝子発現や代謝が制御されていると考えられる (図 3)。

最近、デューク大学 (米国) のグループが、Mesh1 は細胞質の NADPH (還元

型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリノ酸) (用語 6) 脱リン酸化酵素であるということを報告した。しかし、今回の結果を踏まえると、Mesh1 は NADPH 量調節に加え、ppGpp 量の調節にも関与する、二機能性を持つ酵素であることが示唆される。

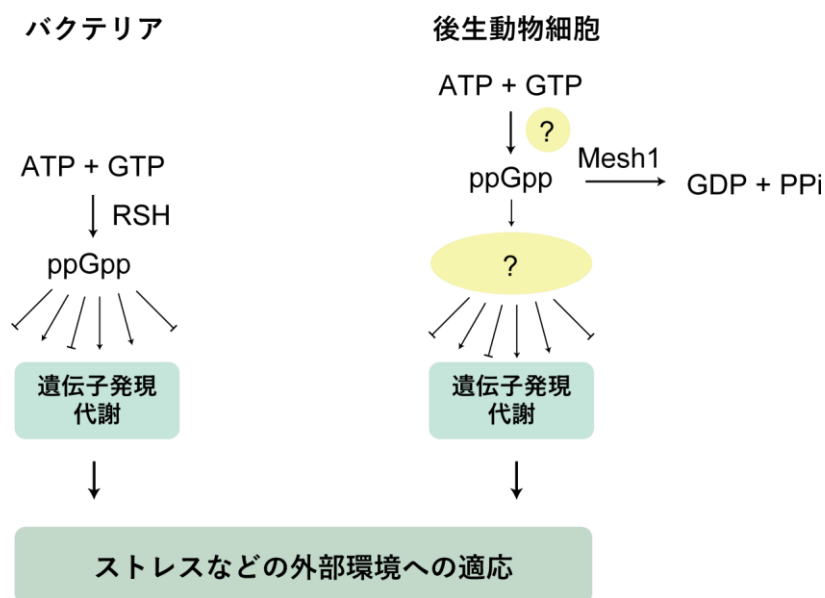


図 3 後生動物における ppGpp の機能モデル

細菌では、ストレスなどを受容するときに蓄積される大量の ppGpp がターゲットと直接結合して、遺伝子発現や代謝を変化させる。一方、後生動物では、蓄積される ppGpp 量が少ないため、ppGpp のシグナルを様々なターゲットに伝達する未知のタンパク質などによって、遺伝子発現や代謝が制御されていると考えられる。

●今後の展開

今回の研究により、半世紀の謎であった、後生動物細胞における ppGpp の存在が確認された。今回の発見は、後生動物における ppGpp 依存的なシグナル伝達経路という新たな研究領域を開拓したといえる。今後、後生動物細胞中での ppGpp の合成経路や機能に関する研究の進展が期待される。

【用語説明】

- (1) セカンドメッセンジャー：細胞が受容したシグナルを中継し、細胞内の遺伝子発現や代謝を変化させる分子。
- (2) 後生動物：アメーバなどの原生動物を除くすべての動物の総称。
- (3) 遺伝子発現：遺伝情報からタンパク質が作り出される過程を指す。すなわち、遺伝子の実体 DNA から RNA が合成され (転写)、RNA からタンパク質が作られる (翻訳) 一連の過程を指す。
- (4) 固相抽出：懸濁液を固体 (固定相) 中に流し、化合物を吸着させることで、目的化合物の分離・濃縮する手法。
- (5) 高速液体クロマトグラフィー・質量分析法：液体中の成分を固定相と溶媒

(移動相)の相互作用の違いを利用することで分離し、さらに質量分析器を用いて特定の質量の化合物のみを検出および定量する手法。

(6) **NADPH (還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸)**: 細胞内における還元力の供給源や一部酵素の補酵素として重要な役割を果たす分子。

【論文情報】

掲載誌: *Communications Biology*
論文タイトル: ppGpp functions as an alarmone in metazoa
著者: Doshun Ito, Hinata Kawamura, Akira Oikawa, Yuta Ihara, Toshio Shibata, Nobuhiro Nakamura, Tsunaki Asano, Shun-ichiro Kawabata, Takashi Suzuki, and Shinji Masuda
DOI: 10.1038/s42003-020-01368-4

【付記】

本研究は、科学研究費補助金および日本学術振興会特別研究員奨励費の支援を受けて実施した。

【共同研究グループ】

本研究は、東京工業大学生命理工学院の鈴木崇之准教授、中村信大准教授、山形大学の及川彰教授、九州大学の川畑俊一郎教授/柴田俊生助教、東京都立大学の朝野維起助教らのグループと共同で実施した。

【問い合わせ先】

東京工業大学 生命理工学院 生命理工学系 准教授 増田真二
Email: shmasuda@bio.titech.ac.jp
TEL: 045-924-5737 FAX: 045-924-5823

山形大学 学術研究院 農学部担当 教授 及川彰
Email: oikawa@tds1.tr.yamagata-u.ac.jp
TEL: 0235-28-2892 FAX: 0235-28-2892

九州大学 大学院理学研究院 教授 川畑俊一郎
Email: skawascb@kyudai.jp
TEL & FAX: 092-802-4288

東京都立大学 大学院理学研究科 生命科学専攻 助教 朝野維起
Email: asano-tsunaki@tmu.ac.jp
TEL: 042-677-1111 FAX: 042-677-2559

【取材申し込み先】

東京工業大学 総務部 広報課

E-mail: media@jim.titech.ac.jp

TEL: 03-5734-2975 FAX: 03-5734-3661

山形大学 エンロールメント・マネジメント部 広報室

Email: koho@jm.kj.yamagata-u.ac.jp

TEL: 023-628-4008 FAX: 023-628-4491

九州大学 広報室

Email: koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

TEL: 092-802-2130 FAX: 092-802-2139

東京都立大学管理部企画広報課広報係

E-mail: info@jmj.tmu.ac.jp

TEL: 042-677-1806