

細胞内および細胞間輸送の最新知見

Novel Insights on Transport Systems within and between Cells

椋田 崇生, 海藤 俊行

Takao Mukuda and Toshiyuki Kaidoh

鳥取大学医学部解剖学講座

キーワード：光遺伝学, 膜タンパク質, 受容体, インターナリゼーション, 菌根菌

生物は外界から取り入れた元素や分子をもとに生体を構成するタンパク質, 脂質, 糖質を合成するとともに, それらを細胞内の適所に正しく輸送して細胞の機能を維持している。こうした細胞内輸送は生命の維持に欠かせない仕組みであり, 古くから多くの研究者がメカニズムの解明に取り組んできたが, 特にこの30年で分子レベルの理解が飛躍的に進歩してきた。これは細胞生物学, 生化学, 遺伝学の手法を駆使し, 酵母や培養細胞を用いた *ex vivo* 実験の賜物であった。2013年, その先駆者である James E. Rothman 博士, Randy W. Schekman 博士, Thomas C. Sudhof 博士が「細胞内の小胞輸送機序の発見」でノーベル生理学・医学賞を受賞したことは, 細胞内輸送の観点から生命の本質を知ろうとする研究者にとって大いなる喜びであったと言える。

ところで, Rothman 博士はノーベル賞の受賞講演で, 細胞内輸送の研究の礎に現代細胞生物学の父である George E. Palade 博士 (1974年ノーベル生理学・医学賞) の偉業を挙げている。Palade 博士の様々な電顕所見のなかでも, 小胞体膜に結合するリボソームの像はタンパク質の輸送調節メカニズムを解明するための立脚点となった。こうした形態学的知見を端緒とした分子レベルの研究は, Rothman 博士らの研究を経て, 1990年代からさらに深化を遂げた。それには, 細胞内における生体分子の局在やその挙動について, 空間情報を維持しつつ, 高い解像度で解析する技術が確立されたことが大きい。とくに高性能共焦点レーザー顕微鏡は, ナノスケールでのライブイメージングを可能にし, 輸送小胞やモータータンパク質など細胞内輸送に関わる分子の情報を *in situ* で提供してくれている。そこで本特集の前半3編は, こうした技術とともに, 細胞生物学的, 電気生理学的, 行動学的手法を駆使し, 細胞内輸送研究の第一線で活躍されている先生方に最新知見を披露いただくことにした。

まず佐藤卓至博士には, 光遺伝学を利用して確立した小胞輸送の制御可能なショウジョウバエ視細胞を用いた研究について紹介いただいた。この研究は, 膜タンパク質がトランスゴルジ網から標的細胞膜に正しく輸送される選別システムについて解説したもので, 鮮やかな顕微鏡写真が印象的である。続いて, 武井陽介博士には, ニューロンにおけるトランスゴルジ網からシナプス後膜へのタンパク質輸送に焦点をあてていただいた。この論文は, トランスゴルジ網からシナプス後

部に達した NMDA 受容体の輸送小胞が微小管モータータンパク質からはずれ, 受容体がシナプス後膜に組み込まれる巧妙な分子メカニズムが明快に述べられている。

こうした選別や組み込みを経て, 受容体は細胞膜に配置され, それにホルモンや神経伝達物質などのリガンドが作用すると細胞内シグナル伝達が惹起されるが, 反対に, そのシグナルを止めることも適切な情報伝達には重要である。その仕組みの1つが受容体の細胞膜からの離脱 (細胞質への移行: インターナリゼーション) である。そこで濱本明恵博士には, Gタンパク質共役型受容体であるメラニン凝集ホルモン受容体のインターナリゼーションについて, 分子メカニズムを解説いただいた。

このように, タンパク質など生体高分子の細胞内輸送については, 複雑な過程までもが解明されつつある一方で, 物質の最小構成単位である元素の細胞内局在と輸送機序に関する研究はこれから飛躍しようとしている。岩石や鉱物などの非生物試料の元素分布をマッピングする技術を生物試料に応用するアイデアは1980年代初頭に提案されたが, 研究が加速し始めたのはマイクロ蛍光 X線分析 (μ XRF) や二次元高分解能イオン質量分析 (NanoSIMS), あるいは同位体顕微鏡による高解像度の定量解析が可能になった2000年代からといても良い。生物試料の作製法を工夫し, 解析に見合った方法を適用することで, 現在では, これらの機器が細胞研究の新たなツールとして確立されつつある。こうした研究は, 土壌中の無機元素を直接吸収する植物を中心に進められているが, 大部分の陸上植物では, 無機元素の効果的な吸収に植物根に共生する真菌 (菌根菌) の作用が欠かせない。そこで, 本特集の締めとして, 植物根に共生する菌根菌における元素の細胞内輸送や共生関係にある両者が織り成す細胞間の元素の輸送に迫った研究を久我ゆかり博士に解説いただいた。

本特集で取り上げた研究はいずれも細胞内および細胞間輸送の理解を大きく進めた先駆的なものであり, さらなる研究の進展は新たな細胞機能の発見につながるだろう。さらに, 医学分野の応用では, 創薬も含めた新たな治療法の確立につながる可能性を秘めており, 農学分野では, 植物の生長促進や植物を利用した土壌環境の改善に向けた技術開発のための基盤となることも期待される。本特集で解説いただいた研究の今後の展開が待ち遠しい。