

令和元年 9 月 24 日

国立大学法人静岡大学
国立大学法人東京大学

染色体を守りつつ核内を浄化する仕組みの解明

静岡大学大学院総合科学技術研究科理学専攻の丑丸敬史研究グループと、東京大学定量生命科学研究所の小林武彦研究グループは、細胞の核内成分を分別浄化する仕組みの一端を解明しました。

核は膜で囲まれているため、その中に溜まった不要物（ゴミ）を処理するために特殊な仕組み、ヌクレオファジー（核内物質を分解するオートファジー）があります。オートファジーは、2016年にノーベル生理学・医学賞を受賞された大隅良典先生が解明された細胞内浄化装置です。核内には生命の根源である DNA が染色体として格納されているため、ヌクレオファジーは、染色体 DNA を傷つけずに核内の核小体を選別して分解します。しかし、その巧妙な分別分解の仕組みはまだ不明です。

今回の研究は、モデル生物である酵母を用いて、染色体自身が縮むこと（凝縮）により、染色体が効率よく核小体から分離し、ヌクレオファジーによる分解から逃避することを見出しました。染色体が凝縮できない場合には、染色体が核小体から分離できなくなり、ヌクレオファジーによる核小体タンパク質の分解も抑制されました。しかし、その場合でも染色体の分解は起こらなかったことから、染色体を分解から守る安全装置の存在も示唆されました。この核小体タンパク質の分解が飢餓時の細胞の生存に重要でした。神経細胞内に蓄積する毒性タンパク質の蓄積と認知症の関係が指摘されています。本研究は、ヒトの神経細胞におけるアンチエイジングへの応用研究が期待されます。

本研究は、2019年9月25日(水)午前1時(日本時間)に米国の科学雑誌 Cell の関連誌 *Cell Reports* の電子版で公開される予定です。

お問い合わせ先

部局名 静岡大学大学院総合科学技術研究科理学専攻
担当者 丑丸 敬史（うしまる たかし）

国立大学法人 静岡大学 ウェブサイト <https://www.shizuoka.ac.jp/>

○広報室 〒422-8529 静岡県静岡市駿河区大谷 8 3 6 TEL : 054-238-5179 FAX : 054-237-0089

国立大学法人 東京大学 ウェブサイト <https://www.u-tokyo.ac.jp/>

○定量生命科学研究科総務チーム 〒113-0032 東京都文京区弥生 1-1-1 TEL : 03-5841-7813 FAX : 03-5841-8465

【論文情報】

題名 : rDNA condensation promotes rDNA separation from nucleolar proteins degraded for nucleophagy after TORC1 inactivation

雑誌名 : *Cell Reports*

著者 : Md. Golam Mostofa¹, Shamsul Morshed¹, Ritsu Shibata², Yuri Takeichi², Muhammad Arifur Rahman¹, Shun Hosoyamada³, Takehiko Kobayashi³, and Takashi Ushimaru^{1,2}

¹ 静岡大学創造科学技術大学院、² 静岡大学理学部、³ 東京大学定量生命科学研究所

【研究の背景】

栄養が十分ある時には、細胞は栄養を使って活発に核内の核小体(*1)でリボソーム(*2)を組立てます。しかし、栄養が不足してくると、細胞はリボソームの合成をやめるだけでなく、核小体での作りかけのリボソームをオートファジー(*3)の一種であるヌクレオファジー(*4)で分解除去して核内を浄化します。ただし、核内には生命の根源である DNA が染色体として存在しています。その染色体を傷つけずに核小体を分解しなければなりません。さらには、核小体内にも特殊な染色体 (rDNA 染色体) が内包されているため、その染色体がどのように分解から逃れているのかは分かっていませんでした。

【本研究のポイント】

本研究は、細胞が栄養不足になると、rDNA 染色体が身を縮込ませる (凝縮) (*5)ことで核小体から分離し、分解から逃げることを発見しました。核小体が分解される場所は、核が液胞(*6)と接触している部位で、核の一部が液胞に陥没して液胞に取り込まれることで分解されます (図 1)。rDNA 染色体は、凝縮することで、核と液胞の接触部位から離れることが分かりました。一方、この rDNA 染色体の動きにより核小体自身は逆に、核と液胞の接触部位に近づくことを見出しました。染色体の凝縮ができない変異株では、rDNA と核小体の動きが阻害されました。興味深いことに、そのような変異株では核小体の分解が抑制されるだけでなく、染色体は逃げ損なったのかかわらず分解されませんでした。このことは、たとえ染色体が逃げ損なった場合にも、染色体をヌクレオファジー分解から守る安全装置が存在することが示唆します。さらに、この核小体の分解が飢餓時の生存に重要であることも判明しました。

【今後の展望】

ヒトの神経細胞は長い寿命を持つため細胞内、核内を常にクリーンにしておく必要があり、神経細胞内に蓄積する毒性タンパク質の蓄積と認知症の関係が指摘されています。本研究は、神経細胞の核内不要物の選択的分解の仕組みにおける研究に有益な情報を与えると期待されます。

【用語解説】

核小体(*1)

核は染色体 DNA を格納し、そこで遺伝子が読み取られます。それ以外に、核内ではリボソームが組立てられます。その場所が核小体です。

リボソーム(*2)

細胞内でタンパク質を合成するナノマシンがリボソームです。およそ 80 種類のタンパク質の複合体であるリボソームは核内の核小体で組立てられ、その後、核外に出て働きます。栄養がある時にはリボソームは活発に核小体で合成されますが、栄養が不足してくるとリボソーム合成はストップし、組立て途中の核小体は分解されて廃棄されます。この時の核小体の分解除去が飢餓時の核の再構築に重要であることが示唆されています。

オートファジー(*3)

オートファジーは、リソソーム (酵母では液胞) において細胞内の異常なタンパク質や細胞内小器官 (オルガネラ) を分解除去します。それに加えて、栄養欠乏の場合には、細胞内成分を分解し栄養として再利用します。

ヌクレオファジー(*4)

核内成分を分解するオートファジーをヌクレオファジーと呼びます。まだ研究が進んでおらずその実態はよくわかっていません。

染色体凝縮(*5)

栄養が十分ある時には活発に染色体から遺伝子の情報が読み取られますが、栄養が乏しくなると遺伝子の読み取りは抑制され、染色体は凝縮します。その染色体の凝縮にはコンデンシンや Hmo1 と呼ばれるタンパク質が関与します。

液胞(*6)

酵母や植物の細胞内にある細胞内小器官で、物質の分解を担います。動物細胞ではリソソームが液胞と同等な役割を担います。

【研究助成】

本研究は、日本学術振興会 科研費「基盤研究(B)」と「基盤研究(C)」(19370082, 23570225, 18K06212)の助成を受けたものです。

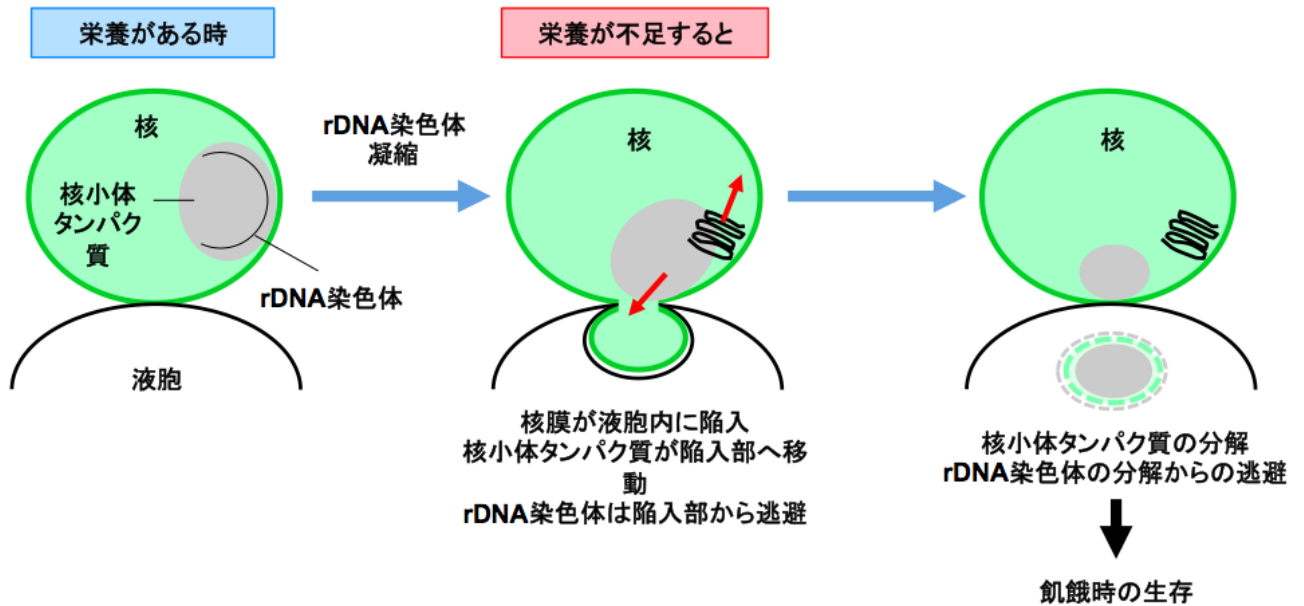


図1. ヌクレオファジーによる核小体タンパク質のみの選択的分解。栄養が不足すると核小体でのリボソーム合成が停止し、逆に核小体タンパク質の分解が始まる。核膜が液胞と接触する場所から、核膜が液胞内に陥入し、そこに核小体タンパク質が集まることで分解される。通常時に核小体内に存在するrDNA染色体はその時、陥入部分から逃げるように逆向きに動く。rDNA染色体の凝縮がこの時のrDNA染色体の動きの動力源になる。