

Molecular analysis of endosome maturation and lysosomal functions

(エンドソーム成熟とリソソーム機能に関する分子基盤研究)

生命科学研究科 膜輸送機構解析分野

平城 稔

細胞は、細胞膜を内側に陥入させることでエンドソームと呼ばれる膜小胞を形成し、細胞外や細胞膜に存在する物質を細胞内へと取り込む。エンドソーム内に取り込まれた物質は、細胞内の物質分解の役割を担うオルガネラ・リソソームへと運ばれ、分解された後、細胞の栄養獲得や生合成に利用される。この分解経路は、細胞膜から形成される初期エンドソームが、様々な成熟過程を経て後期エンドソームへと成熟し、最終的にリソソームとなることで完了する。

エンドソーム成熟は、低分子量 G タンパク質 Rab を中心とした Rab5 → Mon1-Ccz1 複合体 → Rab7 というカスケードによって制御されることが明らかになっているが、この過程において Rab5 の不活性化機構は未解明であった。Mon1 欠損細胞を作製して解析を行ったところ、Mon1 欠損細胞では Rab5 の活性化が亢進していることがわかり、エンドソーム成熟における Mon1 分子の Rab5 不活性化への関与が示唆された。また、哺乳類に存在する約 40 種類の Rab 不活性化ドメインを含む TBC タンパク質を対象に網羅的な解析を行ったところ、新規 Rab5 不活性化因子として TBC1D18 の同定に成功し、TBC1D18 が Mon1-Ccz1 複合体と協調的に働いて、Rab5 の不活性化と Rab7 の活性化を行うことで、エンドソーム成熟を制御していることが明らかとなった。

次にリソソームに局在する新たな Rab タンパク質の探索を行うため、60 種類の Rab を対象とした網羅的な局在スクリーニングを実施し、新規リソソーム局在 Rab として機能未知の Rab42 の同定に初めて成功した。Rab42 欠損細胞を樹立し、EGFR の分解や酸性化など一般的なリソソームの性質について調べたところ、その形態や分解能については全く影響がなかった。一方で、ストレスや薬剤 (LLOMe 等) によってリソソーム膜が傷つき、修復・除去が必要となる過程において、Rab42 欠損細胞では顕著にその修復・除去過程に異常があり、損傷したリソソームが細胞内に残されていることが明らかとなった。つまり、Rab42 は通常のリソソームでの分解には必要なく、リソソームの品質管理 (傷ついたリソソームの修復・除去) に特異的に機能するものと考えられた。損傷リソソームの除去には、ESCRT 分子群による修復、リソファジー (リソソームに選択的なオートファジー) による分解、そして細胞膜と融合させる分泌経路の関与が報告されている。今後、Rab42 がこれら三つの機構のいずれで機能するのかを検討する予定である。