

細胞形態制御因子セマフォリンの作用機序解明

セマフォリンは蛋白質合成を促進する

将来的には神経線維再生やガン診断・転移抑制に役立つ可能性

名古屋大学大学院理学研究科の高木 新 准教授・大学院生 糠塚 明を中心とする研究グループは、動物細胞の形や運動を制御するセマフォリンと呼ばれる分子が、蛋白質合成（翻訳）を促進することを生物個体の中で明らかにしました。

セマフォリンは、脊椎動物の脳・神経系が形作られる際に伸長する神経線維の行き先を決めるシグナル分子として有名であり、神経線維再生の研究でも注目されています。また、最近、ガンの転移抑制や免疫系の活性化などにも関与することがわかってきました。したがって、セマフォリンが細胞に結合した後、細胞内でどんな変化が引き起こされて細胞の形態や運動性が変化するのか、その情報の流れを解明することは神経損傷やガンの治療のための創薬など臨床的応用面からも重要です。

同研究グループは効率の良い実験が可能なモデル動物、線虫 *C. elegans* を材料に用いて、セマフォリンを欠く変異体を利用して研究を行いました。その結果、セマフォリンが eIF2 α と呼ばれる蛋白質翻訳開始因子を介して蛋白質の合成を活性化することを発見し、さらに、細胞骨格系の調節因子コフィリンの合成（翻訳）がセマフォリンシグナルによって特に強く促進されることが細胞の形の変化に重要であることを見出しました。

このように、セマフォリンシグナルの細胞内情報伝達経路中に蛋白質合成というステップが存在するということが生体内で証明されたのは、今回が初めてです。また、細胞の形の変化が細胞骨格系の調節因子の蛋白質合成によって調節されることも新しい知見です。今後、蛋白質合成と細胞の形態や運動制御との関係が更に深く探求されると期待されます。

本研究の成果は2008年4月15日付（米国東部時間）発行の米国科学雑誌（「Genes & Development」 「ジーンズ・アンド・デベロップメント」）に掲載されます。

ポイント

- ・セマフォリンという神経再生・ガン転移に関係する因子の分子レベルでの作用機序をあきらかにした。
- ・蛋白質翻訳という生命の基本現象が細胞の形の変化と直接関係していることを生物個体の中で明らかにした。

特色

モデル動物線虫 *C. elegans* を用いた。

<研究の背景と経緯>

発生中の脊椎動物において脳・神経系が形作られる時には、神経細胞は目的の細胞に向けて軸索と呼ばれる線維を伸ばして連絡します。この時に、セマフォリンとよばれる蛋白質は神経細胞に外側から働きかけて軸索線維の伸長方向を調節します。実際、セマフォリンやその受容体を欠損した変異体マウスでは神経線維の走行や脳の構造が異常になることが知られ、生体内でセマフォリンが神経系形成に重要な役割を持つことが証明されています。また、私たち人間では中枢神経系が損傷をうけて神経線維が切断されると再生できませんが、この場合にはセマフォリンは神経線維の再生伸長を阻害する悪役の一つであると考えられています。一方、最近の研究から**セマフォリンは神経系だけでなく心臓・血管の形成や免疫反応の制御因子として重要**であることも明らかになっています。さらに、セマフォリンは脊椎動物だけでなく昆虫や線虫などの無脊椎動物にも存在しており、ひろく動物の体の形作りを調節する基本的なシグナル分子として知られるようになりました。

セマフォリンがどのようにして細胞の形や運動の制御するのか、そのメカニズムを分子レベルで解明することは、生物学的に重要な問題です。また、前述のように**セマフォリンが神経再生やガンの転移抑制に関係することから**、この問題は創薬を含む臨床的な応用面からも興味を持たれています。細胞の形や運動は、細胞内の「骨組み」である蛋白質複合体—細胞骨格—の構造が変化することで引き起こされます。これまで、「セマフォリンによって引き起こされた細胞内シグナルは、細胞骨格の調節因子を化学的に変化させることでその活性状態を調節して細胞の形・運動性を制御する」という考えが主流でした。

<研究の内容>

今回、私たちは、脊椎動物に比べて段違いに効率良く実験を進めることが可能なモデル動物、線虫 *C. elegans* を材料にして研究を行いました。線虫のセマフォリンは体の表面を作る表皮細胞の形態・配置を調節しており、セマフォリンを欠損した変異体では表皮細胞由来の感覚器の形態が異常となります。私たちはセマフォリンの欠損による感覚器の形態異常を、再び正常に戻す第2の変異（抑圧変異）を探索するサプレッサー検索という遺伝学的方法で、GCN-1 と呼ばれる蛋白質の遺伝子変異を同定しました。GCN-1 は真核生物で保存された蛋白質翻訳開始因子の負の制御因子であり、この発見を手がかりにして、私たちは線虫個体内でセマフォリンが **eIF2 α** と呼ばれる翻訳開始因子のリン酸化を抑制することによって蛋白質翻訳合成を活性化することを世界で初めて証明しました。

さらに私たちは、セマフォリンが細胞骨格系の調節因子コフィリンの合成（翻訳）を選択的に促進すること、この選択性にはコフィリン伝令 RNA(mRNA)中の 3'UTR と呼ばれる非翻訳領域が重要であることを見いだしました。したがって、セマフォリンが表皮細胞に作用すると、コフィリンなどの細胞骨格系調節因子が局所的に大量に合成され、その結果、細胞骨格の改変が促進されて細胞の形・運動性が変化すると考えられます。

<今後の展開>

蛋白質翻訳は遺伝子発現の基本的な段階であり、分子生物学の根幹ともいえる現象です。しかし、最近では、蛋白質翻訳が動物の記憶・学習などの高次の生命現象にも直接関係することが示唆されるなど、生物学の様々な研究分野で注目されるようになってきました。今回、セマフォリンが翻訳を制御する確かな証拠が得られたため、今後、その詳細な機構についての研究が更に加熱するものと思われます。また、セマフォリンによって選択的に翻訳促進される因子の同定も進むと思われます。

また、細胞の形の変化が細胞骨格系の調節因子の蛋白質合成によって引き起こされることも新しい知見です。動物の体の形作りには必ず細胞の形の変化が伴うため、今後、蛋白質合成が細胞の形・運動制御関係が明らかになっていく糸口になると期待されます。

疾患治療を目的にした応用研究では、ある生命現象に関与する因子を明らかにして、その因子を標的に創薬が行われます。したがってセマフォリンシグナル伝達に、eIF2 α と呼ばれる翻訳開始因子が具体的に関与することが明らかになったことは、大きな意味があります。将来的には、今回同定されたようなセマフォリンシグナル系に関与する因子を標的にしてセマフォリンの機能を促進・抑制するような薬剤が開発される可能性もあるでしょう。

<用語説明>

発生

受精卵が動物個体になる過程。細胞は分裂増殖、細胞分化するだけでなく、形を変えたり移動して位置を変えたりする。

神経線維

神経細胞には軸索・樹状突起とよばれる2種類の突起構造があり、軸索は束になって神経を形作る。これらの突起は発生期に神経細胞から伸び出して、しばしば長い距離を伸長して標的と連絡する。

モデル動物、線虫 *C. elegans* (*Caenorhabditis elegans* シェノラブダイティス エレガンス)

体長約 1mm の自活性線虫。線虫の仲間には寄生性で動物や(回虫、ギョウ虫など)、植物に害を与えるもの(ネコブセンチュウ、マツノザイセンチュウなど)もいるが、今回用いた種類 *C. elegans* は土壌中に生息して細菌を餌として暮らしており、動物や植物には無害である。*C. elegans* は遺伝学・分子生物学の研究材料としてすぐれており、発生や老化など生物に共通する基本的現象を研究するために、世界中で用いられている。特にゲノムプロジェクト、細胞死、RNAiなどの分野で線虫 *C. elegans* の研究が先導的役割を果たしたことが評価され、これまでに2度のノーベル生理学賞の対象となっている。

蛋白質翻訳（翻訳）

翻訳とは伝令 RNA(mRNA)の情報に基づいて蛋白質を合成する反応。

蛋白質は細胞を構成するもっとも重要な高分子であり、遺伝子は蛋白質の情報をコードしている。遺伝子を構成する DNA の塩基配列情報は伝令 RNA(mRNA)に転写され、mRNA の塩基配列情報に基づいてアミノ酸が重合することで蛋白質が作られる。

細胞骨格

細胞の形態を維持し、また細胞の形を変えて細胞が運動するのに必要な物理的力を発生させる細胞内の繊維状構造。

真核生物

核膜で区分された核を持つ生物で動物・植物・カビ・酵母などを含む。反対に、細菌などの細胞内に核膜で区分された核を持たない生物を原核生物と呼ぶ。

< 論文名 >

“Semaphorin controls epidermal morphogenesis by stimulating mRNA translation via eIF2 α in *Caenorhabditis elegans*”

(線虫 *C. elegans* において、セマフォリンは eIF2 α を介した mRNA 翻訳を促進することにより表皮形態形成を制御する。)

Genes & Development, Apr 15, 2008; 22 (8)