

細胞増殖に重要な EGF 受容体の細胞内輸送メカニズムを明らかにした
— 癌細胞の増殖抑制への応用に期待 —

【ポイント】

名古屋大学大学院理学研究科の花房洋助教、松本邦弘教授らの研究グループは、パーキンソン病関連遺伝子 LRRK1 が、細胞増殖に重要な EGF 受容体の細胞内輸送を制御し、その分解をコントロールしていることを明らかにしました。なお、この研究成果は、電子ジャーナル『Nature Communications』(英国時間1月18日)に掲載されました。

【背景】

細胞膜上の上皮成長因子受容体 (EGFR) は、外部からのシグナルを受け取ると活性化し、増殖シグナルを細胞内に伝達します。このとき活性化した EGFR は細胞内に取り込まれ、細胞内小器官の早期エンドソーム、後期エンドソームを経てリソソームへと運ばれ、速やかに分解されます。この分解は EGFR からの増殖シグナルを終結させるのに必要で、この経路が破綻すると細胞は癌化する事が知られています。このため、EGFR の細胞内輸送メカニズム (EGFR 分解経路) を解明することは、細胞癌化を防ぐ上で重要と考えられています。

【研究の内容】

今回、研究グループは、パーキンソン病関連遺伝子 LRRK1 が、活性化した EGFR と結合し、EGFR の細胞内輸送メカニズム及びリソソームでの分解を制御することを明らかにしました。研究グループは、RNAi (RNA 干渉) という手法を用いて、細胞内の LRRK1 蛋白質の発現を抑制すると、EGFR が早期エンドソームに蓄積し、リソソームでの分解が阻害されることを見いだしました。さらに解析した結果、LRRK1 はリン酸化酵素活性依存的に、EGFR の早期エンドソームから後期エンドソームへの輸送を制御していることを明らかにしました。また EGFR がリソソームで分解される為には、早期エンドソーム上で ESCRT (エスコート) 複合体とよばれる蛋白質複合体と相互作用する必要があります。LRRK1 は EGFR と ESCRT 複合体双方と結合することで、EGFR のリソソームでの分解効率を促進していることもわかりました。

【成果の意義】

過剰な EGFR シグナル (細胞増殖シグナル) は、細胞の癌化を引き起こします。今回の成果をもとに、活性化した EGFR のリソソーム分解をコントロールできれば、細胞の癌化を防ぐことに繋がると期待されます。

【用語説明】

EGFR: 上皮成長因子受容体。細胞膜上で上皮成長因子(EGF)と結合すると活性化し、Ras/MAP キナーゼ経路を活性化して細胞の増殖を促進する。

LRRK1: 家族性パーキンソン病原因遺伝子 LRRK2 のファミリー分子。キナーゼドメインをもち、標的蛋白質をリン酸化する。

RNAi(RNA interference、RNAi 干渉): 標的 mRNA と相同な配列をもつ短い二本鎖 RNA を細胞に導入する事で、標的 mRNA を分解し、結果として標的蛋白質の発現を抑制する手法。

リソソーム(lysosome): 真核生物がもつ細胞内小器官。小胞内部に加水分解酵素をもち、細胞が取り込んだ蛋白質などを分解し再利用できるようにしている。

ESCRT(endosomal sorting complex required for transport)複合体: エンドソーム上に存在し、リソソームで分解される蛋白質を選別する複合体。

【論文名】

Nature Communications

“Leucine-rich repeat kinase LRRK1 regulates endosomal trafficking of the EGF receptor”

(リン酸化酵素 LRRK1 は EGFR の細胞内輸送を制御する)

Hiroshi Hanafusa, Kouki Ishikawa, Shin Kedashiro, Tsukasa Saigo, Shun-ichiro Iemura, Tohru Natsume, Masayuki Komada, Hiroshi Shibuya, Atsuki Nara, Kunihiro Matsumoto

(花房洋、石川光紀、慶田城迅、西郷将、家村俊一郎、夏目徹、駒田雅之、渋谷浩司、奈良篤樹、松本邦弘)