

細胞運動の「ブレーキ」の特性が明らかに

名古屋大学大学院理学研究科の武田修一研究員、前田雄一郎教授を中心とする研究グループは、独立行政法人理化学研究所播磨研究所の似内靖前任研究員、名古屋大学大学院情報科学研究科の太田元規教授の研究グループ、及び東北大学大学院薬学研究科の山國徹准教授の研究グループと共同で、細胞運動を調節する重要なタンパク質である「アクチンキャッピングタンパク質」(CP)の活性制御の仕組みを明らかとすることに世界で初めて成功しました。

高等生物の細胞運動は、タンパク質アクチンの離合集散によって行われており、その細胞運動において、アクチンは駆動力を与えるエンジンであり、CP はそれを制御するブレーキに相当します。今回の研究では、これまでほとんどわかっていなかったブレーキの特性が解明されました。本研究の成果は、細胞中にもっとも大量に存在するタンパク質であるアクチンの分子運動を理解する上で非常に重要であり、今後、がんや筋疾患などの治療研究への寄与も期待されます。

【背景】

私たちの身体を作っている細胞は、ある時期に活発に動きます。神経回路を形成するときには、神経細胞は“手”を伸ばし相手の神経細胞と“手”をつなごうとします。母胎内で身体が形成されるときには、個々の細胞は正しい配置を取るために、適切な場所へと移動します。免疫細胞は、細菌など異物が侵入した場所に駆けつけ、外敵を“飲み込み”ます。また制御不能な移動能を獲得したがん細胞は、別な組織に転移します。

これらすべての細胞運動は、たった一種類のタンパク質アクチンの離合集散によって引き起こされます(アクチンの分子運動)。細胞内ではアクチン分子は二つの状態をとります。すなわち、個々バラバラに存在する状態と、多くの分子が数珠のように互いに連なって(重合)アクチンフィラメントを作っている状態です(図 1)。アクチンが重合し、細胞膜を内側から押すことによって、細胞は移動します。

細胞内には、アクチンの分子運動の速度を調節する多くの補助タンパク質が存在します。このような補助タンパク質の一つに、アクチンキャッピングタンパク質(CP)があります(図 1)。CP はアクチンフィラメントの端に結合して、そこを塞ぐことによって重合を抑えます。CP が多すぎると、アクチンの重合が進まず、アクチンフィラメントができません。反対に CP が少なすぎると、細胞はアクチンフィラメントだらけになってしまいます。実際、細胞は時と場所に依りて CP の量を調節し、それによってアクチンフィラメントの量が調整され、それゆえ細胞運動の速度や強さを変動させることができます。つまりアクチンを細胞運動のエンジンに例えると、CP はブレーキに相当します。

さらに細胞は、この CP のブレーキ能力を調節する仕組みを備えています。本研究では、二種類のタンパク質、V-1(ブレーキの数を減らす)と CARMIL(ブレーキをアクチンフィラメントから外す)がどのように CP を調節しているのかを、世界で初めて明らかにしました。

【研究成果のポイント】

1. アクチンキャッピングタンパク質(CP)とその作用を抑制するタンパク質 V-1、及び CARMIL それぞれとの複合体の詳細な立体構造を解明した。
2. V-1 は CP 上のアクチンフィラメント結合部位を直接覆い隠すことによって、CPとアクチン

フィラメントとの結合を不可能にする。その一方 CARMIL は V-1 とは全く別の位置に結合する。

3. これまで“硬い”タンパク質であると考えられていた CP が、実は常にねじり運動を繰り返す“柔らかい”分子であることが判明した。
4. CARMIL は CP を束縛し、ねじり運動を抑えることによって、CP をアクチンフィラメント端から解離させると結論された。

【研究の内容】

研究グループは今回の研究で大型放射光施設 SPring-8^{*1} を利用し、X 線結晶構造解析法^{*2} により CP と V-1、及び CP と CARMIL のそれぞれのタンパク質複合体の構造を解明することに成功しました。これによって、それぞれの分子同士がどこにどのように結合しているかを、詳しく知ることができました。

V-1 は CP 表面上の、アクチンフィラメント端と結合する部位を覆い隠すように結合していました(図 2)。そのため V-1 が結合した CP は、もはやアクチンフィラメント端には全く結合することができなくなる、つまりブレーキとしては働けなくなります。

一方 CARMIL は CP 上の V-1 とは反対側の位置、すなわちアクチンフィラメント端結合部位とは全く異なる場所に結合していました(図 2)。これは CARMIL がアクチンフィラメント端に結合している CP にも結合できることを意味しています。

CARMIL は CP をアクチンフィラメント端から解離させる(ブレーキを外す)ことが知られていますが、それでは、なぜ離れた場所に結合するにもかかわらず、CARMIL は CP をアクチンフィラメントから外すことができるのでしょうか？この遠隔操作を実現するためには、CARMIL が結合することによって CP 全体の形に何らかの変化を起こす必要があります。今回の研究では、その変化の実態を解明することができました。

今回得られたいくつかの CP の構造を比較することによって、CP は大小二つの領域(ドメイン)から成り立っていることが示されました(図 3)。二つの領域は互いにねじれるように揺れ動くことができるようになっており、それによって CP は分子の形を変えることができます。つまり、これまで“硬い”分子であると考えられていた CP が、実は“柔らかい”分子であることが判明しました。CP はアクチンフィラメント端にいったん接触すると、このねじり運動によって自身の形をアクチンフィラメント端にピッタリと合うように変化させるようです。CARMIL は CP の二つの領域にまたがって結合しています。これらのことから、CARMIL は二つの領域間のねじれ具合を変え、CP をアクチンフィラメント端とは合わない形に束縛するため、アクチンフィラメント端との結合を著しく弱めると考えられます(図 4)。本研究では、この考え方を支持する証拠も得ることができました。

【成果の意義】

冒頭に述べたように、アクチンの分子運動はすべての細胞運動の駆動力であり、アクチンと共に働く補助タンパク質も、CP を含めてすべての細胞に共通であります。よって今回明らかとなった CP の作用を調節する仕組みは、細胞運動全般の仕組みを理解する上で非常に重要な知見となります。すなわち免疫、がん、神経発生といった重要な生命現象のメカニズムを理解する上での基礎となります。また V-1 は心臓肥大の原因タンパク質の一つとして知られており、今回の結果が心臓病の治療薬の開発につながると期待されます。さらに CARMIL がアクチン

フィラメント端に結合した CP を外す仕組みは、CP 自身の形の揺らぎを巧みに利用したもので、タンパク質相互作用の制御の方式一般を考える上で非常に興味深い例です。

【用語説明】

*¹大型放射光施設 SPring-8 (スプリングエイト)

SPring-8 は兵庫県の播磨科学公園都市にある世界最高輝度の放射光を生み出す理研の施設。SPring-8 の名前は **Super Photon ring-8GeV** に由来。放射光とは、電子を光とほぼ等しい速度まで加速し、電磁石によって進行方向を曲げた時に発生する、細く強力な電磁波のこと。SPring-8 では、この放射光を用いて、物理、化学、地学などの基礎研究から、ナノテクノロジー、バイオテクノロジーや産業利用まで幅広い研究が行われている。

*²X 線結晶構造解析法

タンパク質などの分子の構造を原子レベルで決める方法の一つ。まず調べたい分子を高純度に精製し、結晶を作成する。そこに X 線を照射し、結晶中で規則的に並んだ分子にぶつかることによる X 線の反射のパターンから、分子の形を計算する。一般的にタンパク質のような高分子は結晶になりにくいいため、良い反射が得られる結晶化条件の探索には多大な労力を伴うことが多い。