

細胞の形を変えるしくみの解明

ー細胞形態制御因子セマフォリンと細胞成長の司令塔TORとの深いつながりー

【ポイント】

- ・セマフォリンは2種類のTOR複合体形成の切り替えを通じて蛋白質翻訳や細胞骨格を調節し、細胞の形を変化させる。
- ・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。

【要約】

名古屋大学大学院理学研究科の高木 新 准教授と糠塚 明（大学院生・現基礎生物学研究所研究員）らの研究グループは、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、二種類のTOR複合体形成の切り替えを通じて、細胞内の蛋白質翻訳や細胞骨格を調節することを明らかにしました。

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、ガンの転移抑制や免疫系の活性化などにも関与します。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治療のための創薬など臨床的応用面からも重要です。また、TORは細胞内代謝調節の鍵を握る因子で、細胞の成長、増殖、糖の取り込みなどさまざまな事象に関わることが知られており、ガンや免疫、糖尿病との関係でも注目されています。TORは他のタンパク質と組合わさってできるTOR複合体としてはじめて機能しますが、TOR複合体形成の調節機構は良くわかっていませんでした。

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*の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TORC1、TORC2という2種類のTOR複合体中、前者を増加させ、逆に後者を減少させること、そして、これに伴うTORC1活性の上昇による蛋白質翻訳の上昇と、TORC2の活性低下による細胞骨格重合促進因子の活性低下の両方が、セマフォリンが引き起こす細胞の形態変化に必要であることを見出しました。

今回の研究により、セマフォリンとTORとの詳細な関係が明らかになりました。また、TOR複合体の形成機構についてはこれまでほとんど研究報告がなく、セマフォリンのような形態制御シグナルの作用によってTORC1、TORC2レベルが変化することが生体内で証明されたのも、初めてです。様々な細胞内現象調節の節目となるTORとの関わりが証明され、単一のセマフォリンシグナルによって多様な細胞特性に変化が引き起こされる理由の一端が明らかになりました。これらの結果は今後のセマフォリン研究やTOR研究に重要な指針を与えると期待されます。

本研究の成果は2011年9月27日付（英国時間16時）発行の英国科学雑誌（「Nature Communications」 「ネイチャーコミュニケーションズ」）に掲載されました。

研究のポイント

・セマフォリンという神経再生・ガン転移に関係する因子と、細胞代謝調節の要となる制御因子TORとのつながりをあきらかにした。

・TORC1, TORC2という機能の異なる2種類のTOR複合体の活性が、それぞれの形成段階で調節され、蛋白質翻訳や細胞骨格調節を介して細胞の形の変化を引き起こすことを生物個体の中で明らかにした。

<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変化を制御するのか、そのメカニズムを分子レベルで解明することは、生物学的に重要な課題です。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。これまでは「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、細胞内の「骨組み」である蛋白質複合体—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。しかし、最近の私たちの研究から、セマフォリンがmRNAの翻訳を引き起こし、これによって細胞骨格調節因子が新たに合成されることが細胞形態変化に必要なことが明らかになっています。また、実際の細胞の形や運動の変化は、細胞骨格だけでなく、細胞を構成する膜の代謝、あるいは細胞の周囲の組織との接着性など、さまざまな細胞特性の変化を伴います。これまで、セマフォリン受容体であるプレキシンの直下で様々な生化学的変化が起きることはわかっていましたが、それがどのようにしてこのような多様な細胞特性の変化につながるのかはよくわかっていませんでした。

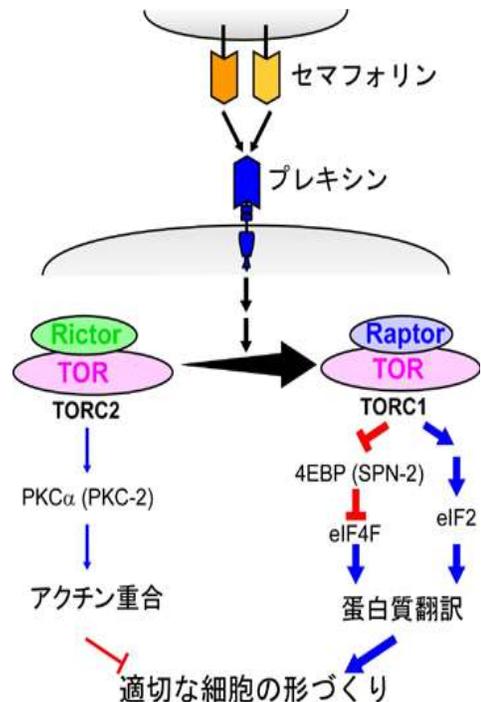
TORは細胞内代謝の鍵を握るといわれるリン酸化酵素で、ガン研究でも注目されていますが、まだまだ謎の多い分子です。TORはRAPTORと呼ばれる蛋白質とともにTORC1と呼ばれる複合体を形成して蛋白質翻訳などを調節し、細胞のサイズや増殖調節に関わる一方で、RICTORと呼ばれる蛋白質とともにTORC2と呼ばれる複合体を形成して細胞骨格や膜代謝を調節することが知られています。このようにTORC1, TORC2という2つの複合体の細胞内での役割は全く異なりますが、それぞれのTOR複合体形成がどのように調節されているのかは良くわかっていませんでした。

<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

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な方法で、前述のRICTORと呼ばれる蛋白質の遺伝子変異を同定しました。RICTORはTORと呼ばれるリン酸化酵素とともにTORC2と呼ばれる複合体を形成して、細胞骨格や膜代謝を調節することが知られており、この結果からセマフォリンが細胞内でTORC2の機能を抑える働きがあることが予想されました。そこでこの発見を手がかりにして研究を進めた結果、私たちは線虫の細胞内でセマフォリンがTORC1形成を増加させると同時にTORC2形成を減少させることを発見しました。さらに、TORC1の増加はeIF4E、eIF2という2つの経路を介してmRNAからの蛋白質翻訳を上昇させ、一方、TORC2の減少はリン酸化酵素の一つであるPKC活性の低下を介してアクチン重合を抑制することにより、セマフォリンによる細胞形態変化を引き起こされることを示しました（図参照）。

これまで培養細胞を利用した薬理的な研究から、脊椎動物の神経細胞ではセマフォリンシグナルがTORC1を活性化させることがわかっていましたが、その詳細な機構は不明でした。また、セマフォリンとTORC2の関係はこれまで全くわかっていませんでした。今回の研究では、セマフォリンが、実際に生体内の表皮細胞中で、機能の異なる2つのTOR複合体形成を同時に制御することが明らかになりました。これに、今後、セマフォリンという単一のシグナル分子が細胞形態変化に伴う多様な細胞現象に影響を与える仕組みを解明する上で、指針となる知見です。



<今後の展開>

今後はセマフォリンシグナルがTORC複合体形成を調節する分子機構の解明が重要な課題。特に、未知の点が多いTOR2の調節機構の解明が期待される。セマフォリンの多様な作用をTORとの関係から解明する。将来的には、創薬などを通じて神経線維再生やガン診断・転移抑制などに役立つ可能性。

<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。

TOR

Rapamycinはイースター島(ラパ・ヌイ)の土壌から見つかった菌に由来する免疫抗生剤であり、抗ガン作用も知られる。TORは Rapamycin の標的蛋白質 (target of rapamycin) として20年前に同定されたリン酸化酵素である。栄養状態・インシュリンなどの増殖因子やATP濃度などによって活性が調節され、細胞成長・増殖などさまざまな細胞内イベントの制御に関わることが知られるTORは、現在もっとも精力的に研究が進められている分子の一つである。本文中にあるように、TORは足場蛋白質Raptor, あるいは Rictorと結合してそれぞれTORC1, TORC2という複合体を形成し、TORC1はmRNA翻訳調節、TORC2は細胞骨格調節や膜動態調節に関わることが知られる。また、脊椎動物ではTORC2はAKTと呼ばれる酵素を介して糖の取り込みを調節し、糖尿病との関係が注目されている。いずれの複合体に関しても未知の機能が数多く存在すると予想されている。

<論文名>

“A shift of the TOR adaptor from Rictor towards Raptor by Semaphorin in *C. elegans*”

(線虫 *C. elegans* において、セマフォリンによってTORの結合相手はRictor からRaptorに切り替わる。)

Nature Communications, Sept 27, 2011 DOI: 10.1038/ncomms1495.