


【特別推進研究】

膜構造の分解を基軸とした細胞内分解の研究

	研究代表者	東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・教授 水島 昇（みずしま のぼる） 研究者番号:10353434
	研究課題 情報	課題番号：22H04919 研究期間：2022年度～2027年度 キーワード：生体膜、細胞小器官、オートファジー、リソソーム、脂質分解酵素

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

真核細胞内には大量のオルガネラ（細胞小器官）が存在し、その膜表面積の合計は、細胞表面の膜（形質膜）の20～50倍に及ぶと見積もられている。これらのオルガネラは合成される一方で分解・処理されている。しかし、膜で区画化されたオルガネラが分解に至る一連の過程やその生理的意義は体系的には解析されていない（図1）。オルガネラは主にオートファジーによってリソソームで分解されると考えられているが、これまでは主にタンパク質成分の分解が主に解析されており、膜成分の分解などについては不明な点が多い。さらに、オートファジー以外にも、私たちが最近発見したサイトゾルリパーゼ（PLAAT）によるオルガネラ膜分解系などがあり、オルガネラ分解機構に多様性があることも明らかになってきた（図1）。また、膜の分解には選択性があり、リソソーム酵素で分解される膜（オートファゴソーム内膜や多胞体の腔内小胞）と分解されない膜（オートファゴソーム外膜やリソソーム膜）がある（図2）。しかし、このような選択的膜分解の仕組みも不明である。そこで、本研究では、多様な膜構造分解のダイナミクス、メカニズム、生理的意義の解明を基軸として、オートファジーやタンパク質分解の範囲を超えた細胞内分解の理解を目指す。

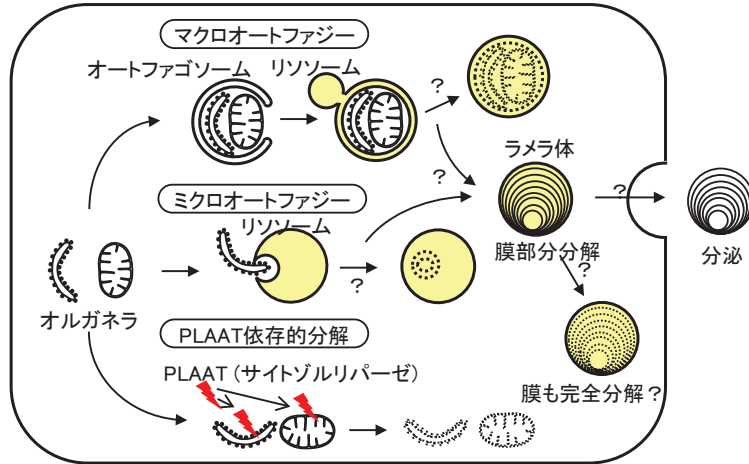


図1 細胞内オルガネラの分解の全体像

●項目1. オートファジーによるオルガネラの分解

各種オルガネラがリソソームに輸送された後に、タンパク質と同様に膜もリソソームで分解されているかどうかは不明である。膜を大量に含んだリソソーム様構造（ラメラ体）が頻りに観察されることから、膜の分解はタンパク質より困難であると考えられる。私たちは肺胞上皮細胞のラメラ体形成にオートファジーが関与していることを見いだしたが、一般細胞でのオートファジーによる膜分解過程はほとんど不明である。そこで、オルガネラ膜を標識・追跡することによって、オートファジーによる膜分解の動態を解析する。また、小胞体やミトコンドリアなどのオルガネラの認識機構やオートファジーによる分解の生理的意義について明らかにする。

●項目2. サイトゾルリパーゼによる新規オルガネラ分解

眼の水晶体の細胞は、発生過程ですべてのオルガネラを分解して透明になる。私たちは、PLAATというサイトゾルのホスホリパーゼが水晶体のさまざまなオルガネラを分解するという、オートファジーとは異なる全く新しい

膜分解機構を発見した。本課題では、PLAATによる膜分解の時空間的制御や、PLAATの膜挿入機構を解明する。また、PLAATはファミリーを形成しており、マウスに存在する三種の相同分子は水晶体以外の組織でも発現しているため、PLAAT依存的オルガネラ分解の普遍的機能を明らかにする。

●項目3. 選択的膜分解

細胞内には、リソソーム酵素によって分解される膜（図2赤）と分解されない膜（図2青）がある。例えば、オートファゴソームは2枚の膜からできているが、リソソームとの融合後に分解されるのは内側の膜だけで、外側の膜は分解されない。内膜と外膜はもともとつながった膜であるが、リソソームによる分解の感受性が異なる。この「選択的膜分解」は極めて重要である。なぜなら、もし外膜が分解されると危険な分解酵素が細胞内に漏出し、内膜が分解されないと取り込んだ内容物の分解に至らないからである。同様に、後期エンドソームである多胞体やマイクロオートファジーでも、内側に嵌入した腔内小胞だけが選択的に分解される。このような選択性をうみだす仕組みは不明であり、本課題で明らかにする。関連してオートファゴソームとリソソームの融合の時空間的制御も明らかにする。

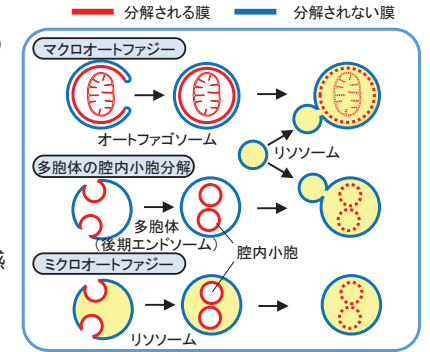


図2 リソソームによる選択的膜分解

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●細胞内膜分解の研究ツールの確立

細胞内の膜の挙動や膜分解を解析しうる、膜脂質を標識する方法、膜分解を高感度かつ特異的に検出する方法を確立する。

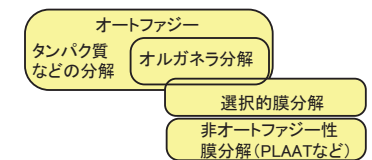
●細胞内分解研究における膜構造分解の意義

膜による区画化は真核生物に共通する仕組みであるため、膜構造の分解の理解は生物学にとって必須であり、細胞内分解研究に残された主要なトピックである。本研究によって、細胞内のオルガネラや膜の分解のダイナミクス、メカニズム、意義が包括的に明らかになれば、これまでのタンパク質などを対象とした細胞内分解の研究に加わる、新しい学術分野を切り拓く研究成果が得られることが期待される（図3）。

オートファジーに関しては、この約20年間でメカニズムの理解が大きく進んだが、そのほとんどは前半のオートファゴソーム形成ステップに集中している。膜分解を含むオートファジーの後半ステップの研究は遅れており、本研究はオートファジーを総合的に理解する上でも必要であると考えられる。

●細胞内品質管理、老化、疾患との関連

本研究課題は細胞内品質管理研究の新しい領域を形成しうる。特に分裂しない神経細胞などでの膜の処理は重要な問題であると推測される。実際、リソソーム内の膜様構造の過剰な蓄積は多くのリソソーム病で観察されるため、リソソーム病の病態や加齢による変化の理解にも有用であると考えられる。リソソームは、アミノ酸やエネルギーの感知、シグナルの発信、分泌などの機能をもつ多機能オルガネラである。そのため、リソソーム内の適切な膜分解は、このようなリソソームの多彩な機能を支えるのに重要であると考えられる。また、ミトコンドリアやリソソームの膜の分解は、それぞれ自己免疫性疾患や痛風腎の病態形成とも関連しうる。本課題は、これらの疾患の理解にもつながることが期待される。



代表者のこれまでの主な研究 本研究課題での新しい方向性

タンパク質等の分解 → 膜構造の分解

細胞生物学・疾患病理学の新しい視点

図3 本研究の位置づけと期待される効果