



本件の報道解禁につきましては、平成 31
年 4 月 23 日(火)18 時以降にお願いいたし
ます。

平成 31 年 4 月 22 日

核のサイズを維持し制御するために重要なバリアタンパク質を発見
-細胞内の膜の流れを制御する-

【本研究成果のポイント】

- ・核サイズの維持と制御には、細胞内の膜の流れを調節するバリアタンパク質（核膜タンパク質の Lem2 と小胞体/ER 膜タンパク質の Lnp1）が必要であることを発見しました。
- ・本研究成果は、長年の生物学における謎の一つ、核サイズ制御機構の解明につながるものであり、がん細胞や老化した細胞が示す異常な核構造（核の肥大化や歪な核形態）の原因究明への貢献が期待されます。

【概要】

広島大学大学院統合生命科学研究科・広島大学健康長寿拠点の久米一規准教授、英国フランス・クリック研究所の Paul Nurse 博士らの研究グループは、酵母を用いた研究により、核を適切なサイズで維持し、制御するために重要なバリアタンパク質を発見しました。

バリアタンパク質は、細胞内にある膜で覆われた細胞小器官（オルガネラ）である核と小胞体/ER にそれぞれ存在します（核のバリアタンパク質の Lem2、ER のバリアタンパク質の Lnp1）。バリアタンパク質による、核と ER 間の膜の流れの調節が、核サイズの維持と制御に重要であることを明らかにしました。さらに、同様の制御機構が、真核細胞のその他のオルガネラにおいても適用されている可能性を提示しました。

本研究成果は、ロンドン時間の 2019 年 4 月 23 日 10 時（日本時間：2019 年 4 月 23 日 18 時）に、「Nature Communications」オンライン版に掲載されます。

【掲載雑誌】 Nature Communications

【論文タイトル】 Nuclear membrane protein Lem2 regulates nuclear size through membrane flow

【著者】 Kazunori Kume^{1, 2*}、Helena Cantwell²、Alana Burrell³ and Paul Nurse^{2, 4}

1. 広島大学大学院 先端物質科学研究科 分子生命機能科学専攻（論文投稿時の所属）
2. Cell Cycle laboratory, The Francis Crick Institute
3. Electron Microscopy Science Technology Platform, The Francis Crick Institute
4. Laboratory of Yeast Genetics and Cell Biology, Rockefeller University

* Corresponding author（責任著者）

【DOI 番号】 10.1038/s41467-019-09623-x

【背景】

酵母からヒトにいたるほとんどの真核細胞（※1）がもつ核の大きさ（核サイズ）は、細胞サイズに比例して変化します（例：小さい細胞は小さい核をもち、大きい細胞は大きい核をもち）。核サイズに関する最初の知見は約 1 世紀も前に報告されました。しかし、生物種や細胞種により大きさの異なる様々な細胞が、どのようにして自身の核サイズを決定し、適したサイズに維持しているのか（核サイズの制御機構）については、長年の生物学における謎の一つです。また、がん細胞や老化した細胞では、核の肥大化や核形態に異常がみられることから、核サイズと細胞のがん化や老化との関係が示唆されていますが、詳細については不明です。

2007 年に、分裂酵母（※2）を用いた研究から、核サイズ制御の特徴がわかってきました。その特徴は2つあり、1つは、分裂酵母の核と細胞の体積比（以後、N/C ratio）が 0.08（核の体積は細胞の体積の 8%）をとること、2つめは、細胞が成長し細胞サイズが増加している間も、常に N/C ratio=0.08 の一定値をとることです。しかし、核サイズ制御機構の実態については不明です。

これまでに久米准教授らは、核サイズ制御機構を解明するために、分裂酵母を用いて、異常な N/C ratio をもつ変異体を選抜し、選抜変異体の解析を進めてきました。そして、核サイズ制御には、核と細胞質間の物質輸送と脂質代謝の2つの細胞内プロセスが重要であることを明らかにしました。本研究では、核サイズ制御機構の解明を目的に、核構造を構成する上で重要な核膜タンパク質（※3）に注目し、核サイズ制御における核膜タンパク質の機能を明らかにすることにしました。

【研究成果の内容】

分裂酵母を用いて、核サイズ制御（N/C ratio の制御）における核膜タンパク質の機能について調べました。分裂酵母に複数存在する核膜タンパク質のうち、それぞれの遺伝子の機能を失わせた変異体を用いて、核の肥大化を誘導すると、Lem2 の遺伝子欠損株（※4）（以後、*lem2* 変異体）においてのみ、核の肥大化が大幅に促進されることがわかりました。また、野生株（遺伝子に変異のない酵母）と *lem2* 変異体を用い、膜の供給に必要な脂肪酸の合成を阻害すると、*lem2* 変異体においてのみ、核が縮む現象が観察されました。つまり、Lem2 の機能が失われると、核膜の流入（核肥大化の促進）と流出（核の収縮）がおこりやすくなることから、Lem2 は、核において膜の流れを制御するバリアとして機能することが示唆されました。

核サイズ制御における Lem2 のバリア機能について調べるために、Lem2 のタンパク質の量を増加（Lem2 の機能を強化）させた細胞を構築し、その細胞を用いて、核の肥大化を誘導すると、核の肥大化が抑えられることがわかりました。さらに、小胞体/ER 膜タンパク質（※5）の Lnp1 も、Lem2 同様、核のバリアタンパク質としての機能を持つことを発見しました。以上の結果から、核膜（Lem2）と ER 膜（Lnp1）にはそれぞれバリアタンパク質が存在し、核と ER のオルガネラ（※6）間における膜の流れを調整することにより、核サイズを維持し、制御するというモデルを提唱しました。

【今後の展開】

本研究により、核を適切なサイズで維持し、制御するために重要なバリアタンパク質を発見しました。今後バリアタンパク質に注目したさらなる解析により、長年の生物学の謎の一つである核サイズ制御機構の解明が期待されます。さらに本研究成果は、核を含め、オルガネラ間の膜の流れを制御することにより、各種オルガネラのサイズが、細胞内でどのようにして決定され、制御されるかなど、オルガネラのサイズ制御機構を理解するきっかけになると考えられます。また、本研究成果のさらなる進展は、がん細胞や老化した細胞が示す核肥大化の分子機構の解明を進め、細胞のがん化や老化の原因究明、がんの治療および老化の予防のための基礎的研究として貢献することが期待されます。

【参考資料】

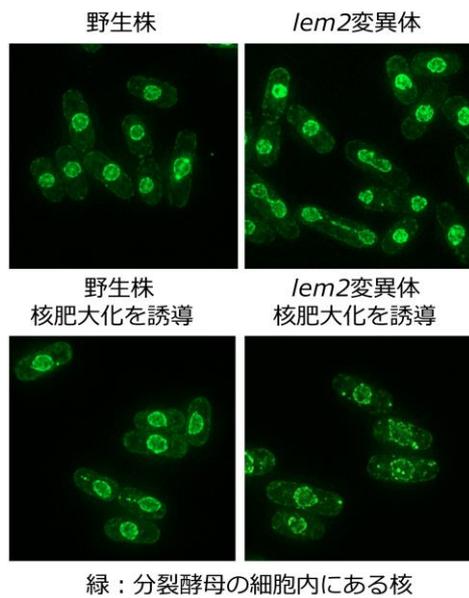


図1, 分裂酵母の野生株と $lem2$ 変異体の核。
上側は、野生株と $lem2$ 変異体の核の写真。下側は、核の肥大化を誘導した際の野生株と $lem2$ 変異体の核の写真。 $lem2$ 変異体の核が、野生株よりも、核の肥大化が促進している。

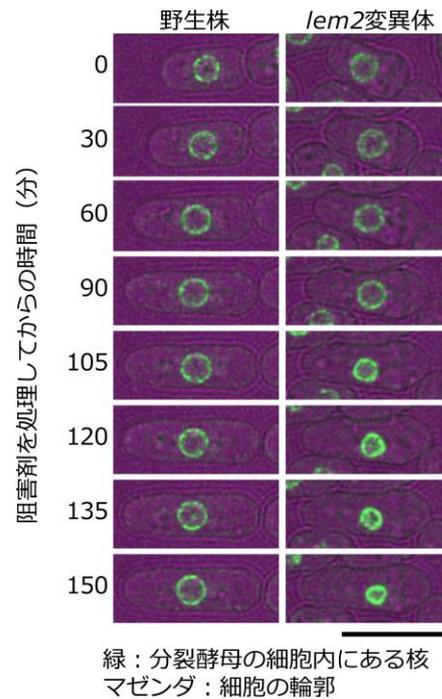


図2 脂肪酸合成を阻害した際の野生株と $lem2$ 変異体の核サイズの変化。 $lem2$ 変異体のみ核が縮んでいる様子が観察された。

【用語解説】

(※1) 真核細胞

動物、植物、菌類（真菌類）、原生生物など、真核生物を構成する細胞。その構造の特徴は、細胞内部に膜で区画化されたオルガネラ（細胞小器官）（※6）をもつ。真核細胞は、大腸菌などの原核細胞よりも一般的に10倍程度大きい。

(※2) 分裂酵母

出芽酵母とは異なる種で、分裂により増殖する酵母。ヒトに近いモデル生物で、ゲノム情報が整備され、分子遺伝学が駆使できる。

(※3) 核膜タンパク質

核膜に存在するタンパク質。中でも核構造の形成と維持に重要なタンパク質。

(※4) 遺伝子欠損株

ある遺伝子の機能が破壊された変異体。

(※5) 小胞体/ER膜タンパク質

核に隣接するオルガネラ（※6）の小胞体/ER膜に存在するタンパク質。中でもERの構造の形成と維持に重要なタンパク質。

(※6) オルガネラ

真核細胞の内部に存在する膜で区画化された構造体。核、ミトコンドリア、小胞体、ゴルジ体、リソソーム、液胞などの構造体のことで、それぞれ細胞内で重要な機能を担う。

【お問い合わせ先】

広島大学大学院統合生命科学研究科 准教授 久米 一規（くめ かずのり）
Tel: 082-424-7766 E-mail: kume513@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数: A4版 3枚（本票含む）