



令和2年12月17日

## ゴルジ体の集合と分散の分子機構の解明

### 【本研究成果のポイント】

- ・ショウジョウバエの分散型ゴルジ体(※1)は細胞内を活発に移動し、トランス側で接着と解離を繰り返していた。
- ・ショウジョウバエにおけるゴルジ体の分離には Sec71(※2)が必要であり、Sec71の機能を阻害すると、哺乳類細胞のようにゴルジ体が集合した。
- ・動植物種により異なるゴルジ体の散在型・集合型という2つの状態が、ゴルジ体の接着と解離の活性のバランスによって決まっていることを示唆した。

### 【概要】

ゴルジ体はシス嚢,メディアル嚢,トランス嚢,トランスゴルジ網が積み重なったゴルジ層板(Golgi stack)(※3)を基本単位としており、1つの細胞内には10-100以上ものゴルジ層板が存在します。このゴルジ層板の細胞内での分布は種によって異なっており、ショウジョウバエ・線虫・植物などでは、細胞質中に散在しているのに対して、哺乳類細胞では、核周辺部に集合しています。哺乳類におけるゴルジ層板の集合化には微小管(※4)が必要ですが、最近、微小管が正常に形成されていても、ある種の生理学的条件下や、ALS, パーキンソン病, アルツハイマー病といった神経変性疾患による病理学的条件下では、ゴルジ層板が散在することが報告されました。これらのことから、哺乳類におけるゴルジ層板の集合のメカニズムと機能が注目されています。

広島大学大学院統合生命科学研究科の佐藤明子准教授らのグループと理化学研究所光量子工学研究センター生細胞超解像度イメージング研究チーム(チームリーダー:中野明彦)は、本研究で、①ハエの分散型ゴルジ層板が細胞内を活発に移動し、トランス側で接着と解離を繰り返していること、②ハエにおけるゴルジ体の分離には Sec71 が必要であり、Sec71 欠損によりゴルジ層板は哺乳類のように集合型を示すことを見出しました。このたびの発見は、動植物種で行っているゴルジ層板の散在型・集合型という2つの状態が、ゴルジ層板の接着と解離の活性のバランスによって決まっていることを示唆しています。疾患細胞におけるゴルジ層板の散在は、ヒトの Sec71 ホモログである BIG1, BIG2 の活性の変化によりもたらされている可能性が考えられます。

掲載雑誌名: Journal of Cell Science

論文名: Sec71 separates Golgi stacks in *Drosophila* S2 cells.

著者名: Fujii S, Kurokawa K, Tago T, Inaba R, Takiguchi A, Nakano A, Satoh T, Satoh AK.

DOI: 10.1242/jcs.245571.

掲載日時: 2020 Dec 1 (Online ahead of print)

### 【背景】

ゴルジ体はシス,メディアル,トランス嚢,トランスゴルジ網が積み重なったゴルジ層板(Golgi stack)を基本単位としており、1つの細胞内には10-100以上ものゴルジ層板が存在します。このゴルジ層板の細胞内での分布は種によって異なっており、哺乳類細胞では、核周辺部に集合しています。哺乳類におけるゴルジ層板の集合化には微小管が必要ですが、最近、微小管が正常に形成されていても、ある種の生理学的条件下や、ALS, パーキンソン病, アルツハイマー病といった神経変性疾患による病理学的条件下では、ゴルジ層板が散在することが報告されました。これらのことから、哺乳類におけるゴルジ層板の集合のメカニズムと機能が注目されています。

乳類では核周辺部に集合しているが、ショウジョウバエ、線虫、植物では、細胞質中に散在しています。

佐藤准教授らは最近、ショウジョウバエと哺乳類の両方で、ゴルジ層板のトランス側にリサイクリングエンドソーム(RE)※5というエンドサイトーシス※6されてきた物質のリサイクリングに関わる細胞小器官が付着しており、ゴルジ層板/RE という構造が機能単位であることを報告しました(Fujii et al., 2020 Feb 26, J. Cell Sci.)。

### 【研究成果の内容】

本研究では、ショウジョウバエの分散型ゴルジ層板/RE が、トランス側で接着と分離を繰り返しながら活発に運動していることを、ライブイメージング観察により明らかにしました。またショウジョウバエ S2 細胞を Brefeldin A (BFA) という薬剤で処理すると、ゴルジ層板が RE を中心として、シス,メディアル,トランス極性を保ったまま集合することが分かりました。このゴルジ層板/RE の集合とよく似た現象は、自然状態の哺乳類細胞でもしばしば観察されます。ゲノム編集による解析により、Brefeldin A (BFA) ※7 の唯一の標的が、ゴルジ層板のトランス側でポストゴルジ小胞の形成に関わると考えられている Sec71 であることが分かりました。従って、ハエにおけるゴルジ層板の分離には Sec71 が必要であり、Sec71 欠損により哺乳類細胞のようにゴルジ層板が集合することが分かりました。

このたびの発見は、動植物種で行っているゴルジ層板の散在型・集合型という2つの状態が、ゴルジ層板の接着と解離の活性のバランスによって決まっていることを示唆しています。疾患細胞におけるゴルジ層板の散在は、ヒトの Sec71 ホモログである BIG1, BIG2 の活性の変化によりもたらされている可能性が考えられます。

### 【今後の展開】

このたびの発見により、ゴルジ層板の分離に Sec71 が必要であることが明らかになりました。今後は、融合に関与する遺伝子の同定を試みます。さらに、この両遺伝子産物の活性を少しずつ変化させることのできる実験系を作成し、ゴルジ層板の分散と集合を自在に制御することが可能かを検証します。さらに、様々な神経変性疾患細胞におけるゴルジ体の分散の原因がヒトの Sec71 ホモログである BIG1, BIG2 の活性の変化によりもたらされている可能性についても検討します。

### 【参考資料】

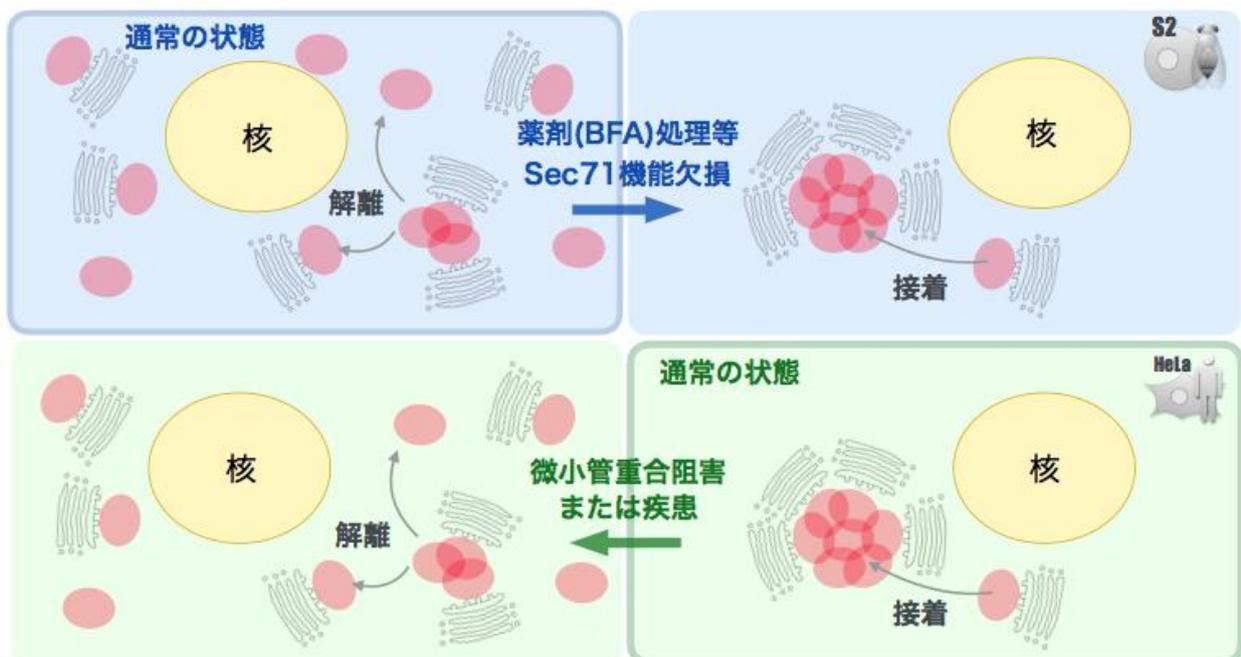


図. ゴルジ層板/RE の融合と分離のモデル

ゴルジ層板と RE は各々グレーとピンクで表しました。上の段はショウジョウバエ

培養細胞(S2cell)、下の段はヒト培養細胞(HeLa cell)を示しています。無処理のS2細胞では、ゴルジ層板/REは融合と分離を繰り返しながら細胞中に分散しています。薬剤(BFA)を投与することでSec71の機能を欠損させると、ゴルジ層板/REの融合は正常ですが、分離が阻害されることによりREを中心としてゴルジ層板/REが集合しました。一方、ヒトなどの脊椎動物の細胞では、通常の状態ではゴルジ層板/REは核周辺に集合しています。微小管重合阻害剤を投与するとゴルジ層板/REが細胞質中に分散することが知られています。また、最近、神経変性疾患細胞でも、同様のゴルジ層板の細胞質中への分散が報告されています。

#### <用語説明>

##### (※1) ゴルジ体

ホルモンや消化酵素などの分泌タンパク質や膜タンパク質の生合成に必要な細胞小器官であり、一端(シス面)から新規タンパク質を受け取り、もう一端(トランス面)からタンパク質を送り出す。

##### (※2) Sec71

小胞形成を誘導するARF1, ARF3を活性化する役割を持つタンパク質(ARFGEF)の1つ。

##### (※3) ゴルジ層板(Golgi stack)

ゴルジ体の基本単位。シス嚢, メディアル嚢, トランス嚢, トランスゴルジ網が積み重なったパンケーキ状の構造をしており、1つの細胞内に10-100以上も存在する。

##### (※4) 微小管

細胞内に見られる直径約20nmの環状構造。 $\alpha\beta$ チューブリンが重合することによって形成される。様々な細胞小器官や小胞などが微小管を足場にして移動する。

##### (※5) リサイクリングエンドソーム(RE)

エンドサイトーシス(食作用・飲作用)によって細胞内に取り込んだ物質を、再び細胞膜へと戻す役割をもつ細胞小器官。

##### (※6) エンドサイトーシス

細胞が細胞外の物質を取り込む過程。食作用・飲作用ともいう。

##### (※7) Brefeldin A (BFA)

Sec71をなどの小胞形成を誘導するARFファミリータンパク質を活性化する役割を持つタンパク質(ARFGEF)を阻害する薬剤。

#### 【お問い合わせ先】

大学院統合生命科学研究科 佐藤 明子 Tel : 082-424-6507 FAX : 082-424-0759 E-mail : aksatoh@hiroshima-u.ac.jp
---

発信枚数 : A4版 3枚(本票含む)