

研究課題別評価

1 研究課題名: ゴルジ体の多様性とその生理学的意義の解明

2 研究者氏名: 後藤 聡

3 研究の狙い:

細胞外に分泌または細胞膜上に提示される蛋白質のほとんどのものは、何らかの糖修飾を受けることによって正しい機能を発揮するようになる。そのような糖修飾は、蛋白質の種類や修飾位置、細胞の種類や生物種、ひいては個人の違いによって、大きく異なり複雑である。しかし、そういった複雑な糖修飾が、どのようにして制御されているかについては、現在のところほとんどわかっていない。我々は、糖修飾の重要な制御メカニズムのひとつとして、ゴルジ体には様々な種類があること、それぞれ異なる種類のゴルジ体では異なるタイプの糖修飾が行われている可能性を新たに見いだした。本研究では、そのような「ゴルジ体の多様性仮説」を検討し、その生理学的意義の解明を目指した。

4 研究成果:

我々は、ショウジョウバエをモデル系に用いて解析を行った。その理由として、ショウジョウバエではゴルジ体が細胞内に分散しているので解析が容易であること、さらに遺伝学・細胞生物学的解析が可能であることが挙げられる。

我々は、先行実験から新規の糖核酸輸送体 fringe connection (frc) が細胞内の一部のゴルジ体にしか局在しないことを見いだしていた。本研究において、この FRC と異なるゴルジ体に局在する蛋白質の検索を行った結果、新たに sulfateless (sfl) と呼ばれる糖修飾酵素が FRC とは異なるゴルジ体に局在することがわかった。

次に、FRC が局在するゴルジ体と SFL が局在するゴルジ体が、機能的にも異なっているかを検討した。FRC は NOTCH 蛋白質の糖修飾に必要であること、SFL はプロテオグリカンの糖修飾に必要であることがわかってきた。また、FRC は多くの糖鎖の基質として用いられる UDP-sugars を輸送する活性を持っていることもわかってきた。そこで、frc 変異体においてプロテオグリカンの修飾に異常が生じないかを調べたところ、幼虫の成虫原基という組織においては、異常がないことがわかった。この結果は、FRC が局在するゴルジ体と SFL が局在するゴルジ体が機能的にも異なっていることを示している。

さらに、frc 変異体の胚においては NOTCH の糖鎖に加えてプロテオグリカンの糖鎖も異常になることが知られていた。そこで、胚期における FRC と SFL の局在を調べたところ、幼虫期とは異なり、FRC と SFL は同じゴルジ体に局在していることがわかった。さらに、同じ幼虫でも異なる種類の細胞である唾液腺を用いて FRC の局在を調べたところ、成虫原基細胞とは異なり、FRC はすべてのゴルジ体に局在していることもわかった。これらの結果は、ゴルジ体の種類は一定ではなく、細胞の種類や発生段階において変化しうることを示している。

次に、異なるゴルジ体では実際に異なる糖修飾が行われているかを直接調べてみることにした。方法は、特定の糖鎖構造を認識するレクチンをプローブにして、成虫原基のゴルジ体を染色した。PNA レクチンを用いると、細胞内のアピカル側に局在するゴルジ体には多くシグナルが観察されたが、ベールサル側に局在するゴルジ体にはあまり観察されなかった。さらに、その PNA レクチンで認識される糖鎖は細胞のアピカル側に分泌されることもわかった。これらの結果は、異なるゴルジ体では異なる糖鎖が生成されていることを直接的に示すとともに、細胞のアピカル・ベールサルといった極性に応じて異なる糖鎖が生成・分泌されていることを示している。つまり、ゴルジ体の多様性は細胞の分泌方向にも関与して

いる可能性が示された。

5 自己評価:

本研究期間において、ショウジョウバエのゴルジ体には機能的に異なる種類があることを証明することができた。現在、この全く新しい概念をまとめて論文投稿中であり、世界にさきがけることができたと考えている。しかし、この多様なゴルジ体が形成される分子メカニズムおよびそのようなゴルジ体の多様性が哺乳動物でも保存されているかといった問題については、この短い研究期間ではアプローチできなかったため、今後の課題としたい。

6 研究総括の見解:

ゴルジ体に多様性があり、蛋白質の糖鎖修飾において役割分担があること、細胞の種類や発生の過程で役割分担が変動すること、修飾蛋白質の分泌方向にもこの多様性が関与していることなど、ショウジョウバエでの知見によるこれまでにない新しい概念の提唱は、教科書を塗り替えるものであり、さきがけ研究の成果として大きく評価できる。当初の仮説であった哺乳類細胞のゴルジ体でのコンパート構造による多様性の解明が待たれる。海外研究者によってやられてしまわないようがんばっていただきたい。

7 主な論文等:

1. Yano,H., Yamamoto-Hino,M., Abe,M., Kuwahara,R., Haraguchi,S., Toyoda,A., Toyoda,H., and Goto,S.: Distinct functional blocks of the Golgi complex in Drosophila cells. (submitted)