

PRESS RELEASE (2025/05/22)

タンパク質を正確にペルオキシソームへ配送する仕組みを解明 ～タンパク質を目的地に届けるための配送のやり直し～

ポイント

- ① 細胞が正常に機能するために、オルガネラを構成するタンパク質がどのようにして目的地まで正しく配送されるのか理解する必要がある。
- ② ペルオキシソーム^(※1)に局在する Pex15 は、誤ってミトコンドリアに配送されたり、ペルオキシソーム膜から引き抜かれたりしても、再びペルオキシソームに配送されることを明らかにした。
- ③ タンパク質の配送やり直しの原理の解明や、タンパク質の誤局在によって引き起こされる疾患の治療法開発のヒントになることが期待される。

概要

私たちヒトのような真核生物の細胞では、タンパク質が細胞内小器官（オルガネラ）に配送される過程は精密であり、誤った配送先に送られたタンパク質は速やかに分解・除去されると長らく考えられてきました。ところが近年、私たちの研究グループは、細胞内には、タンパク質の配送には間違いが起りうること、そしてタンパク質は間違った配送先に送られてしまっても、その誤局在を修正する「校正」システムが細胞内に存在することを明らかにしてきました。しかしながら、この「配送のやり直し」機構が、配送先のオルガネラの種類やタンパク質の性質によって、どの程度一般化できるのか、その詳細は不明のままでした。

九州大学大学院農学研究院の松本俊介助教、沼田倫征准教授、大学院生物資源環境科学府の小暮佳希氏（修士課程2年）、京都産業大学生命科学部の遠藤斗志也教授、小野鈴花研究員との共同研究グループは、出芽酵母を用いた解析により、ミトコンドリアとペルオキシソームという2つのオルガネラに局在するAAA型ATPアーゼ^(※2)Msp1とPex19-Pex3経路が、ペルオキシソームタンパク質Pex15の正確な局在化を維持するために、配送のやり直しの機会を提供することを明らかにしました。

今後は、タンパク質の「配送のやり直し」機構のさらなる解明を通じて、疾患発症のメカニズムの理解や、新たな治療法の開発へとつながることが期待されます。

本研究成果はJohn Wiley & Sons社の学術雑誌「The FEBS Journal」に2025年5月9日（金）に掲載されました。

研究者からひとこと：

私たちは出芽酵母の解析を通じて、Msp1が膜から引き抜いたタンパク質を本来の輸送経路に受け渡すことで、目的とするオルガネラへの正確な配送が達成されることを明らかにしました。MSP1遺伝子は酵母からヒトに至るまで高度に保存されており、今後はヒト細胞を用いた配送のやり直し機構の解明が課題となります。

（松本俊介）

【研究の背景と経緯】

私たちヒトや酵母など真核生物の細胞には、核やミトコンドリア、小胞体など、脂質膜で囲まれたオルガネラが高度に発達しています。オルガネラを構成するタンパク質のほとんどは、サイトゾル^(※3)のリボソームで合成された後、目的地となるオルガネラに配送・仕分けされます。従来、タンパク質のオルガネラへの配送は、非常に正確なプロセスであり、配送先を誤ったタンパク質は速やかに分解・除去されると考えられてきました。しかし、近年本研究グループは、ミトコンドリア外膜に存在する AAA 型 ATP アーゼ Msp1 が、外膜に誤って局在したタンパク質を膜から引き抜くことで、誤局在タンパク質に配送のやり直しの機会を与えることを明らかにしました。この発見は、細胞内には、タンパク質の誤局在を校正するシステムが存在することを示唆しています。しかしながら、Msp1 が関与する、「配送のやり直し」機構が、配送先のオルガネラの種類やタンパク質の性質によって、どの程度一般化できるのか、その詳細は依然として明らかになっていませんでした。そこで私たちは、ペルオキシソームというオルガネラに着目して、ペルオキシソームに配送されるテイルアンカー型タンパク質^(※4)Pex15 が Msp1 を介した再配送の機会を与えられるかどうかについて、出芽酵母を用いて解析を行いました。

【研究の内容と成果】

本研究ではまず、Pex15 がどのようにしてペルオキシソームに局在するのか、配送経路を解析しました。これまでに Pex15 は一度小胞体に移行した後、小胞輸送を利用してペルオキシソームに輸送される経路が支持されてきました。これに対し本研究グループは、オーキシソグロン (AID) 法^(※5)を利用して、ペルオキシソーム膜タンパク質の配送に関与する Pex19 や Pex3 を急速に分解できる酵母株を作製しました。この酵母株を用いて、Pex19 や Pex3 を急速分解した直後に、蛍光タンパク質で標識した Pex15 を発現させ、その細胞内局在を蛍光顕微鏡^(※6)を用いて観察しました。その結果、Pex15 はペルオキシソームに局在せず、代わりにミトコンドリアに誤配送されることを見出しました。すなわち、Pex15 は、従来考えられてきた小胞体を経由する間接的な配送経路ではなく、Pex19 と Pex3 が関与する直接的な配送経路を利用して、ペルオキシソームに局在することが明らかになりました。次に、私たちはミトコンドリアに誤配送された Pex15 が、ミトコンドリア上の Msp1 によって膜から引き抜かれ、ペルオキシソームに移行できるのか、解析しました。その結果、Msp1 によってミトコンドリア外膜から引き抜かれた Pex15 は、Pex19-Pex3 経路を利用して、ペルオキシソームに移動することがわかりました (図 1)。

これまでに Msp1 は、ミトコンドリア外膜だけでなくペルオキシソーム膜にも局在することが示されていましたが、ペルオキシソーム上の Msp1 が本来ペルオキシソームに局在する Pex15 を基質にするのかについては、議論が続いていました。この問いに答えるために、私たちは、AID 法を用いて、Pex19 や Pex3 を急速に分解し、その際のペルオキシソーム上における Pex15 の局在や細胞内タンパク質量を解析しました。その結果、意外なことに、Pex19 や Pex3 を急速に分解すると、ペルオキシソーム膜上の Pex15 は Msp1 によって速やかに膜から引き抜かれることを見出しました。すなわち、ペルオキシソーム膜上の Pex15 は、ペルオキシソーム上の Msp1 によって常に膜から引き抜かれているが、Pex19-Pex3 経路を利用して再びペルオキシソームに戻されることで、その正確な局在が維持されることが示されました (図 1)。

【今後の展開】

本研究により、ペルオキシソームに局在する Pex15 の配送機構を解析することで、タンパク質はリボソームで合成された後に単に配送されるだけでなく、配送先を誤った場合や本来の局在先から排除された場合でも、再配送される仕組みが存在することが明らかになりました。この仕組みは、タンパク質が正確な細胞内局在を維持するために重要であると考えられます。一方で、Msp1 のヒトホモログである

ATAD1 遺伝子の欠損に関連する疾患も知られています。今後は、このようなタンパク質の「配送のやり直し」機構のさらなる解明を通じて、疾患発症のメカニズムの理解や、新たな治療法の開発へとつながることが期待されます。

【参考図】

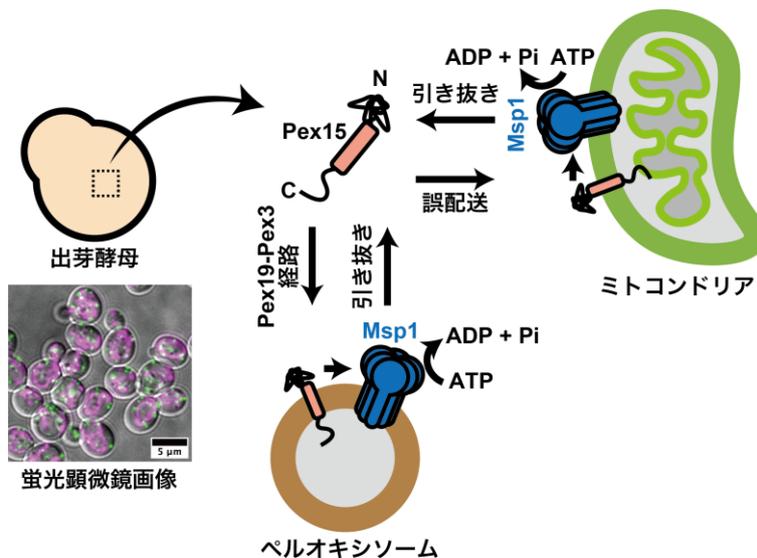


図1 Pex15のペルオキシソーム局在化における配送のやり直し機構

Pex15は、Pex19-Pex3経路を利用して、ペルオキシソームに配送される。ミトコンドリアに誤って配送されたPex15は、ミトコンドリア上のMsp1によって膜から引き抜かれる。一方、ペルオキシソームに局在するPex15も、ペルオキシソーム上のMsp1によって引き抜かれる。サイトゾルに引き抜かれたPex15は、再びPex19-Pex3経路を利用して、ペルオキシソームへと配送される。

【用語解説】

(※1) ペルオキシソーム

ペルオキシソーム (Peroxisome) は、真核細胞内に存在するオルガネラの1種で、主に脂肪酸や過酸化水素の分解そしてアルコールやフェノールなど、細胞に有害な物質の解毒などに関与している。

(※2) AAA型ATPアーゼ

AAA (ATPases Associated with diverse cellular Activities) 型ATPアーゼは、ATPを加水分解することでエネルギーを得て、さまざまな細胞機能を駆動するモータータンパク質である。AAA型ATPアーゼは、ホモ六量体構造をとるものが多く、六量体の中央に作られる穴 (チャンネル) に基質となるタンパク質やDNAを通すことで、基質の変性・分解そして膜からの引き抜きなどを行う。

(※3) サイトゾル

サイトゾル (cytosol) とは、細胞の中でオルガネラ (ミトコンドリア、核、小胞体など) を除いた部分の液体成分を指す。

(※4) テイルアンカー型タンパク質

テイルアンカー型タンパク質 (Tail-Anchored Protein, TAタンパク質) は、C末端に疎水性の膜貫通ドメインを持つ膜タンパク質の一種で、膜タンパク質の3-5%を占めている。TAタンパク質は、リソソームでの合成が終了した後に、小胞体、ミトコンドリア外膜、ペルオキシソームに配送され、膜に

組み込まれる。

(※5) オーキシンドェグロン法

オーキシンドェグロン法 (Auxin-Inducible Degron system, AID 法) とは、植物ホルモン「オーキシン (Auxin)」を利用して、標的タンパク質を細胞内で迅速かつ選択的に分解する技術である。AID 法は、オーキシン受容体 TIR1 がオーキシンを介して AID タグを付加した標的タンパク質を認識・結合することで、標的タンパク質を速やかに分解 (ノックダウン) することができる。

(※6) 蛍光顕微鏡

蛍光顕微鏡とは、特定の波長の光 (励起光) を試料に当てて、蛍光タンパク質 (GFP など) が発する光 (蛍光) を観察する顕微鏡であり、主に細胞やタンパク質、オルガネラの局在・動態を可視化するために生命科学分野で広く利用されている。図 1 の顕微鏡画像では、出芽酵母の明視野像に、ミトコンドリア (マゼンタ) とペルオキシソーム (緑色) を重ね合わせて、表示している。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 (23H02437, 23K17995, 15H05705, 20H04912, 20H00458, 20H05689, 20H05929, 24KJ0210, 24K18117)、AMED-CREST (21gm1410002) 武田科学振興財団、日本応用酵素協会、木下記念事業団の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌: The FEBS Journal

タイトル: Msp1 and Pex19-Pex3 cooperate to achieve correct localization of Pex15 to peroxisomes

著者名: Shunsuke Matsumoto, Yoshiki Kogure, Suzuka Ono, Tomoyuki Numata, Toshiya Endo

D O I : 10.1111/febs.70132

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 大学院農学研究院 助教 松本 俊介 (マツモト シュンスケ)

TEL : 092-802-4714 FAX : 092-802-4696

Mail : smatsumoto@agr.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp