

# 細胞内輸送の交通整理のメカニズム

— 2013 年ノーベル生理学・医学賞受賞に寄せて —

東京大学大学院理学系研究科 生物科学専攻教授 中野 明彦

2013 年のノーベル生理学・医学賞は、米国の James Rothman (エール大学), Randy Schekman (カリフォルニア大学バークレイ校), Thomas Südhof (スタンフォード大学) の 3 氏に贈られた。授賞理由は「小胞輸送を制御する分子装置の発見」である。

真核生物の細胞の中には、膜に囲まれたさまざまな区画（細胞小器官）が存在する。2 枚の膜に囲まれ、複膜系細胞小器官と呼ばれるミトコンドリアや葉緑体は、真核細胞の祖先に共生したバクテリアが起源である。それに対し、小胞体、ゴルジ体、エンドソーム、リソソームなどといった 1 枚の膜に囲まれた単膜系細胞小器官は、もともとは細胞膜の陥入によって形成されたものであると考えられている。本来連続した性質を持っていたものが、長い進化の歴史の中で、次第に役割を分化させ、独立した機能を持つようになった。ちなみに、核も 2 枚の膜に囲まれているように見えるが、核内は実は核膜孔を介して細胞質と連続しており、核膜自体が一つの細胞小器官である（小胞体が特殊化したもの）。

さて、細胞同士が相互作用したり情報交換したりするためには、細胞の外に送り出される（分泌と呼ぶ）タンパク質の働きが大切であるが、これら分泌タンパク質は、まずは細胞質のリボソームというタンパク質合成工場で作られ、一旦小胞体の内側に送り込まれる。小胞体の中で高次構造を完成させたタンパク質は、次にゴルジ体に送られ、糖鎖修飾などの化粧直しを経た上で、細胞膜まで到達して細胞の外に放出される。この小胞体→ゴルジ体→細胞膜という輸送の経路を分泌経路と呼ぶ。またリソソーム（植物や酵母では液胞と呼ぶ）は、その内側を酸性に維持し、さまざまな物質の貯蔵や分解に関わる細胞小器官であるが、ここで働くタンパク質も小胞体で作られ、ゴルジ体で分泌タンパク質と分かれてリソソームへと向かうことが知られている。さらに、他の細胞が分泌したタンパク質などを細胞膜から取り込み、エンドソームを経由して最終的にリソソームへ運ぶ経路（エンドサイトーシスと呼ぶ）も存在する。これらの経路を図 1 に模式的に示すが、小胞体とゴルジ体の間、エンドソームとリソソームの間の輸送過程は複数の経路で共有され、そこで個々のタンパク質が本来進むべき方向を正しくコントロールすることが、細胞にとってとても大事なことであり、理解していただけるだろうか。

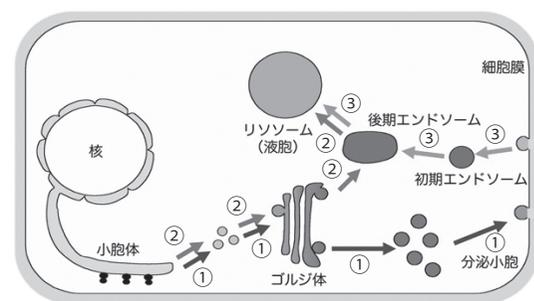


図 1 細胞内膜交通の主な経路  
分泌経路 (①), リソソーム経路 (②), エンドサイトーシス経路 (③) が交錯し、個々の細胞小器官の機能維持には正確な交通整理が不可欠である。

この細胞小器官の間を結ぶ輸送には、小胞 (vesicle) が主に用いられる。小胞体で一旦膜を通過したタンパク質は、再び膜を透過することなく、膜に包まれたままの状態でも細胞内を移動する。図 2 に示したように、これはドナー区画からの小胞の萌芽、遊離、アクセプター (ターゲット) 膜へのドッキング

ングと融合という一連の過程を繰り返すことによって進行する。これが小胞輸送である。必ずしも小胞として切り離されず、膜がチューブ状に伸びていてもよいし、ドナーとターゲットの直接の接触によって輸送が行われることもあるので、最近では小胞輸送という言葉よりも、膜交通 (membrane traffic) という言葉の方がよく用いられるようになってい

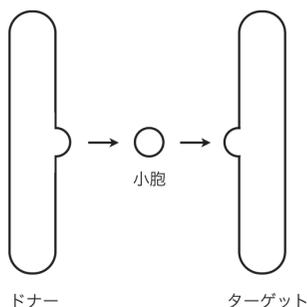


図2 小胞輸送の基本反応  
ドナー膜からの小胞の出芽、遊離、ターゲット膜への繫留、融合という一連の過程を繰り返す。

さて、今回のノーベル賞の対象になったのは、まさにこの小胞輸送の分子機構に関する研究である。細胞内で新たに合成されたタンパク質が、どのようにしてその機能すべき場所に正しく運ばれるのかという「タンパク質の細胞内輸送」の問題は、細胞生物学の根源的な問題であり、長い研究の歴史がある。とくに分泌タンパク質の輸送については、過去にノーベル賞を受賞した1974年のGeorge Paladeと1999年のGünter Blobelの業績がマイルストーンとされている。Blobelの受賞の際にRothmanとSchekmanが共同受賞しておかしくなかったくらいなので、今回の受賞は当然とも、また遅すぎたくらいとも感じられる。3人目のSüdhofは、神経伝達分野を代表して加わったという形だ。

Blobelらが、新生分泌タンパク質にシグナル配列が存在し、これによってタンパク質の小胞体の膜透過が引き起こされるという「シグナル仮説」を提唱したのが1975年のこと。その後、小胞体膜透過に関する研究は急速に進展したが、小胞体の内腔に放出された分泌タンパク質が、その後どのようにして細胞外にまで到達するのかについては、当時はほとんど何もわかっていなかった。こ

の、細胞小器官間の輸送のメカニズムについて、1980年前後から精力的に研究を開始したのがSchekmanとRothmanである。Schekmanは、当時真核細胞のモデル系として注目されつつあった出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* (パン酵母、ビール酵母とも呼ぶ) に注目し、酵母の強力な遺伝学を利用して、分泌経路に異常をもつ突然変異株の分離に着手した。温度感受性変異株の中から分泌異常株をスクリーニングする手法で、23個の遺伝子が酵母の分泌経路で働いていることを1980年に示し、一気にこの分野に遺伝子レベルの知見を持ち込むこととなったのである。一方Rothmanは、動物培養細胞を材料にしながら、生化学の方法論でこの分野に切り込んだ。1980年代初めには、CHO細胞由来のゴルジ体とサイトソルを用いて、ゴルジ体内のシス槽とメディアル槽の間のタンパク質輸送を試験管内で再構成することに成功し、そこで働く分子装置を精製、同定していくことを目指した。膜融合に関するNSF、SNAPという分子を同定、そしてSNAPの受容体としてSNAREを発見したところで、小胞上のv-SNAREとターゲット膜上のt-SNAREがペアとして存在しており、これが膜融合の特異性を決定すると共に膜融合の実行因子であるという「SNARE仮説」を提唱した。

3人目のSüdhofの業績は、シナプスにおける神経伝達物質の放出のメカニズムについてである。アセチルコリンやノルアドレナリンなどの神経伝達物質を蓄えたシナプス小胞は、刺激に素早く反応して細胞膜と融合する必要がある。Südhofは、シナプス小胞に局在するさまざまな膜タンパク質について研究を進めている過程で、シナプトタグミンというタンパク質がカルシウムイオンを結合することを発見し、これがきっかけでシナプス小胞と細胞膜の融合の分子機構の理解が大きく進んだ。

SchekmanとRothmanの2人は、酵母の遺伝学と動物細胞の生化学という相補的なアプローチで、お互いを強く意識しながら、ときには協力しときには競争してこの分野を牽引してきた。この分野の文字通りのパイオニアであり、かつ分野を

代表する偉大な2人のリーダーであるということに誰も異論がないだろう。私自身、1980年に学位を得てこの研究分野に入り、当初は動物細胞を用いて遺伝学的なアプローチを進めていたので、SchekmanとRothmanを本当に身近に感じながら、この分野を歩んできた気がする。

私がRandyと初めて出会ったのは、1981年に京都で開かれた日米科学セミナーでのことだった。1980年に学位を得、国立予防衛生研究所の研究員に採用された私は、哺乳動物細胞を材料に、細胞小器官間輸送に異常を示す変異株を単離しようとしていた。Randyたちの、金字塔とも言える酵母*sec*変異株の分離の論文を読んでいて、実際に話を聞いて、きわめて強力な酵母の遺伝学にとっても強い興味を持った。そして、2年間の留学を許されて私がSchekman研に加わったのが1984年。Randyが35歳、私が31歳の時であった。SEC遺伝子のクローニングをテーマとすることになり、選んだのがSEC12。SEC12の産物は小胞体の膜タンパク質であることがわかり、さらに*sec12*変異の抑圧遺伝子として同定したSAR1が新奇の低分子量GTPaseをコードすることを日本に帰ってから発見した。出身のSchekman研と競争になる中で、Sec12が活性化するSar1 GTPaseが、小胞体からの小胞形成を制御することが明らかになっていく(図3)。

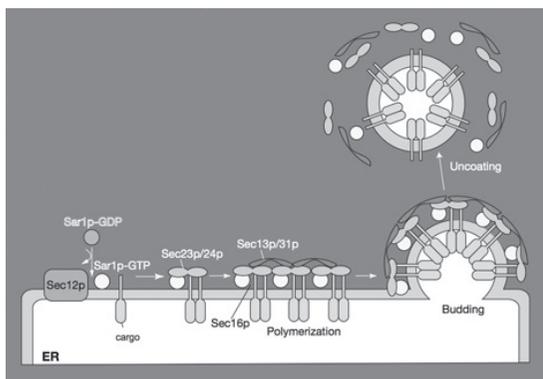


図3 小胞体からの輸送小胞形成のメカニズム

その後の研究により、今では、膜交通の過程にたくさんの低分子量GTPase群が働き、Sar/Arfファミリーが小胞の出芽に、Rab/Yptファミリーが小胞の繫留と融合に必須な役割を果たすこと

がよく知られるに至っている。

さて、同じころスタンフォード大学で独立したJim Rothmanは、動物細胞を材料にして確立した試験管内輸送系で、分子装置の同定に向けての生化学研究を進めていた。UCバークレイもスタンフォードもどちらもサンフランシスコの近郊にあり、近いこともあって両研究室の間では頻繁に行き来があった。私が日本で単離していた動物細胞分泌変異株にJimも興味を持ち、うちの試験管内輸送系で調べてみないか、ということになって、Schekman研に所属しながらしばらくRothman研で実験をやらせてもらったこともあった。

研究の上では、Randyともいろいろ論争したが、ゴルジ体内タンパク質輸送に関するJimとの論争は、もっと激しいものだった。これについてはいろいろなところに書いてきたので詳細は割愛するが、簡単にいうと、分泌タンパク質などの積荷が、ゴルジ体の中をどのように移動していくのかという問題である。Jimたちが試験管内輸送系で得た結果から、小胞がシスからトランス方向へと積荷を運んでいくというモデルを提唱していたのに対し、それでは説明できない現象が次第に明らかになって、ゴルジ体の槽がシス側からトランス側に進みながら性質を変えていくという槽成熟モデルが提案され、それぞれのモデルを支持する研究者の間で激しい議論が続いた。私自身、酵母を用いたライブイメージングでゴルジ槽が時間と共に性質を変えることを示し、これが槽成熟モデルを支持する強い証拠のひとつとなった。しかしその後も論争は続いている。その解決に向け、論争に関わった13人が2009年にバレンセロナに集まった会議で、最後にJimが握手を求めてきて、いい仕事をしたな、と言ってくれたのはうれしかった。

小胞輸送という分野で、遺伝学と生化学、酵母と動物細胞と、相補的な研究を進め、ときに協力し、ときに競い合って世界を牽引したRandyとJimは、どちらも個性溢れる魅力的なパーソナリティである。私自身、長年親しくしてきたこの2人が栄えある賞を受賞したことは、我がことのように誇らしいことであり、またこの分野の重要性を改めて多くの人に認識してもらえる機会となったことを、心からうれしく思っている。