

rER-Golgi 間小胞輸送の制御機構について

大阪府立大学大学院生命環境科学研究科
毒性学教室 中川博史

細胞内小胞輸送は rER-Golgi 間の COPII coat 小胞輸送、Golgi 層板間・Golgi-rER 間の COPI coat 小胞輸送、Golgi 以降の clathrin coat 小胞輸送の 3 種に大別されます。これらの輸送の各局面について、輸送小胞 coat の形成出芽・小胞の解離・小胞輸送先の選別・coat 脱落・癒合等の詳細な分子メカニズムが明らかにされていることに比べ、輸送自体の ON・OFF をつかさどる上流の輸送制御機構に関する知見は非常に少ない状況にあります。我々は細胞内輸送制御機構の解明を研究テーマの一つとしており、以下に示す実験を行いました。

細胞内小胞輸送阻害を示すフッ素投与モデルを用いた実験により、フッ化アルミ錯イオンによる rER 膜局在三量体 G_i 蛋白活性化が ER-Golgi 輸送を小胞出芽・小胞移動等の多くの段階で阻害することがわかりました。それらをふまえ、三量体 G 蛋白下流のシグナリングの探索を行った結果、三量体 G 蛋白下流の rER 膜局在 kinase の基質蛋白として rER 膜結合 β tubulin が見つかりました。セリンスレオニンキナーゼインヒビターである H89 には未同定の kinase 阻害を介した ER-Golgi 輸送の阻害作用が報告されていますが、 β tubulin は H89 感受性 kinase の基質でもあることがわかりました。我々は tubulin リン酸化制御による microtubule の変調により輸送制御が行われているのではないかと考えています。一方 in vitro での rER-Golgi 輸送評価系として、最初期のイベントである COPII 小胞出芽のトリガーである Sar1 蛋白の rER 膜への移動を観察するアッセイ系を作製したところ、既知の H89 の阻害作用に加えて、G_i 蛋白活性化物質である mastoparan-7 により Sar1 の移動が濃度依存性に阻害されることがわかりました。しかしフッ化アルミ錯イオンでは阻害が見られなかったことから、Sar1 の移動に関しては三量体 G 蛋白下流のリン酸化シグナリングだけでなく膜脂質への作用の可能性も考えています。

今回、これらの rER-Golgi 間小胞輸送の制御機構に関する、我々の研究データを紹介させていただきます。