

神経内分泌細胞の分泌顆粒形成について

群馬大学 生体調節研究所 分泌制御分野 穂坂正博

【背景】

生体内で遠隔臓器へシグナルを伝達するシステムとして、神経系と内分泌系がある。神経系細胞では、神経伝達物質として生理活性アミン、アミノ酸誘導体に加えて、神経ペプチドもシナプス間隙、神経終末に開口放出する。内分泌系細胞はペプチドホルモンに加えて、生理活性アミンを血流中に開口放出してターゲット細胞にシグナルを伝達する。多くの場合、神経細胞は神経小胞のみならず分泌顆粒をもち、内分泌細胞も分泌顆粒のみならず神経様小胞をもつので、本ゼミナールでは両者をまとめて神経内分泌細胞とする。これら神経内分泌細胞では、ペプチドホルモンや神経ペプチドは、粗面小胞体で合成された後、ゴルジ装置を経て、トランスゴルジネットワーク (TGN) から分泌顆粒に選別輸送され、貯留され、細胞外刺激により分泌される (調節性分泌経路)。一方、恒常的に分泌されるタンパク質 (アルブミンや細胞膜受容体など) は、TGN で、細胞表面に移行する経路とエンドソームへ向かう経路へ選別され、輸送される (構成性分泌経路、TGN-エンドソーム間の経路)。

タンパク質の選別輸送機構としては、リゾゾームタンパク質のマノース6リン酸選別シグナルとそのレセプタータンパク質、小胞体タンパク質とTGNタンパク質の特異的局在シグナルなどが知られている。一方、ペプチドホルモンなど分泌顆粒内タンパク質の局在シグナルは議論の多いところで、分泌顆粒へのタンパク質選別受容体として、NIHのLoh博士らは、カルボキシペプチダーゼE (CPE)が副腎皮質刺激ホルモンの前駆体プロオピオメラノコルチン (POMC)、エンケファリン、インスリンなどを分泌顆粒内に輸送すると報告した。一方、Max PlankのHuttner博士らは、神経内分泌細胞に特異的に発現するグラニタンパク質 (クロモグラニンA: CgA, クロモグラニンB, セクレトグラニン II 等)が顆粒内環境で凝集する性質から分泌顆粒形成とペプチドホルモンの選別輸送に関わっていると主張している。またLoh博士は、CgAはCPEを介さずに調節性分泌経路へ選別されると報告し、顆粒への選別輸送機構には複数存在していることを示唆している。

【結果】

我々は、酵母 two-Hybrid 法でクロモグラニン A (CgA) と結合するタンパク質、セクレトグラニン III (SgIII) を同定して解析を行い、1) SgIII は CgA と分泌顆粒内の弱酸性、高カルシウム環境で強く結合し、CgA の調節性経路への選別受容体として機能する (Mol. Biol. Cell 13: 3388-99, 02)、2) SgIII は高コレステロール組成 (40-55 mol%; Biochim. Biophys. Acta. 1761, 1169-1181, 06) をもつ分泌顆粒膜と直接結合して顆粒へ選別輸送される (J. Histochem. Cytochem. 51, 227-238, 03; J. Biol. Chem. 279, 3627-3634, 04)、3) SgIII は POMC などプロホルモンと結合し、同様にペプチドホルモンを結合する CPE (顆粒膜のリピッドラフトドメインに結合していると報告されている) と顆粒内で相互作用しながらペプチドホルモンの受け渡しを行ってホルモンを顆粒内全体に分布させる (J. Cell Science, 118, 4785-4795, 05)、4) SgIII は CgA と 1:1 のストイキオメトリーで結合するのみならず、凝集した多量の CgA と結合できる、SgIII は CgA とペプチドホルモン (アドレノメデュリン) の凝集体を分泌顆粒に輸送する (Mol. Endocrinol. 22, 1935-1949, 08)、ことを示した。

本ゼミナールでは、高コレステロール顆粒膜を基盤としたペプチドホルモン選別輸送メカニズムを中心に、我々の最近のデータを交え分泌顆粒形成について概説する。