

リングを形づくる セプチンタンパク質の 機能を探る

木下 専

京都大学大学院医学研究科先端領域融合医学研究機構

生化学・細胞生物学グループリーダー

独立行政法人 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 さきがけ研究者

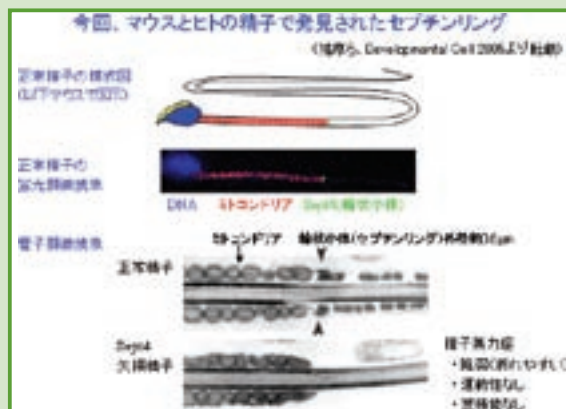
私たちの体を構成する細胞は、ある一定の形態を保ちつつ、細胞分裂や輸送といったダイナミックな動きをみせている。こうした多様な機能に、「セプチン」とよばれるタンパク質ファミリーが深く関与していることがわかってきた。京都大学大学院医学研究科先端領域融合医学研究機構 生化学・細胞生物学グループリーダーの木下専博士は、これまで一貫してセプチンの構造と機能の解明に取り組んできた。木下博士は、独立行政法人科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業「生体分子の形と機能」領域のさきがけ研究者も兼任している。

「セプチン (septin)」とは、微生物の分裂を意味する septation に由来する名称で、酵母の分裂に不可欠なタンパク質として発見された。セプチンタンパク質は、数個から数十個のサブユニットが長さ数十ナノメートルのフィラメントを形成し、それらが自己集合することでリボン、リング、らせんといったサブミクロンオーダーの高次構造を形成することが知られている。セプチンは細胞質分裂や小胞分泌などに関わると考えられてきたが、詳細については、今なお未解明な部分が多い。

医学部出身の木下博士は、臨床研修後の大学院時代に、マウスやアフリカツメガエルから脳・神経系の発生時に特異的に発現する遺伝子群を単離し、機能解析するプロジェクトに参画した。研究は、このような遺伝子群の1つ Nedd5 遺伝子の全長をクローニングして配列を決定することから始まった。「最初の数年間は、この正体不明の遺伝子が重要なものかどうか確信がもてず、何度も研究を断念しそうになった」。木下博士は、当時をそう振り返る。

ほどなく、この配列によく似た遺伝子が酵母やショウジョウバエでもみつかり「Septin」と名付けられた。そして、Nedd5 遺伝子が、Septin 遺伝子の一つであることが判明した。その後、木下博士らは、酵母やショウジョウバエと同じように、高等生物においても、Nedd5/Septin2 が細胞質分裂で重要な機能を果たすことを明らかにした。

一方で、複数のセプチンタンパク質からなるフィラメントが自己集合して環状構造をつくることを再構成系において実証した。そして、そのセプチンフィラメントがアクチン線維束を安定させる機能をもつことを突き止めた。しかし、酵母やショウジョウバエでみられるセプチンリングが高等動物ではみつからず、再構成されたリングが高等動物でどのよ



うな生理的意義をもつのかは謎だった。

さらに、細胞分裂を終えて分化した脳細胞で発現するセプチン遺伝子群がどのような機能をもつのかについても謎のままだった。「そこで、このような遺伝子の一つである Septin4 をマウスでノックアウトしてみた。すると、期待どおり、脳の発生や高次機能に重要な役割を果たしていることがわかった (現在、論文投稿中)。一方で、このノックアウトマウスが雌性不妊だったことが判明した。思いがけず、高等生物の精子にリング状のセプチン構造体を発見することになった」。セプチンリングが、なんと精子のなかにあったのである。

正常な精子には、べん毛内に輪状小体と呼ばれる直径 0.5 ~ 0.6 マイクロメートルのリング構造がみられる。ところが、Septin4 遺伝子をノックアウトしたマウスの精子には、このリング構造がなく、そこで折れて動けなかった。これは、ヒトでもみられる精子無力症の病態だった。木下博士らは、このリングが4種類以上のセプチンタンパク質からなることを示し、さらにヒトの精子無力症患者の一部にも、セプチンリングを欠く症例があることを確認した。「マウス精子では、リングの欠損によって精子の尾の部分に脆弱部位ができると、べん毛運動によって発生する力に耐えられずに折れてしまい、動けなくなる。ただし、ヒト精子無力症の原因はリングの有無にかかわらず多様であり、その解明は今後の課題だ」。木下博士は、そう解説する。

「セプチンリングのような大きな環状集合体を形成する自己組織化能をもったタンパク質は、細菌の FtsZ 以外には知られていない。真核生物の細胞分裂時に細胞質の分裂溝を補強したり、精子のべん毛を補強するには、サブミクロンオーダーの安定した環状構造をつくるセプチン細胞骨格系が好都合なのだろう」と木下博士。最近、セプチンタンパク質が、がん、アルツハイマー病、パーキンソン病などの、さまざまな疾患に関与していることがわかってきた。「今後は、ノックアウトマウスやセプチン構造のさらなる解析を進め、セプチン機能阻害剤の開発にも挑戦したい」。セプチンというただ一つのタンパク質をターゲットに、あらゆる手法を駆使して研究を続けてきた木下博士。その成果が、今、実り始めているようだ。

西村尚子 / サイエンスライター