

細胞の大きさを調節する遺伝子を発見

ポイント

- 細胞の大きさを調節する遺伝子を発見し、その遺伝子が作り出すタンパク質を「Largen（ラーゼン）」と名付けた
- Largen はミトコンドリアを増やし ATP 産生を促進する
- Largen はタンパク質合成を活性化する
- Largen を過剰発現する肝細胞や心筋細胞は実際にマウスの体内で大きくなる

要 旨

国立大学法人長崎大学医学部共同利用研究センター（下川功センター長）の山本一男准教授が、ほ乳類の細胞の大きさを調節する遺伝子を発見しました。この遺伝子を過剰に発現させると、細胞内のミトコンドリアが増加して ATP 産生が促進され、タンパク質合成が活性化されます。その結果として、培養細胞やマウスの体内の細胞が実際に大きくなることが分かりました。このような機能を持つことから、この遺伝子がコードしているタンパク質を「Largen（ラーゼン）」と名付けました。これは、山本准教授が上席研究員として在籍したカナダ・キャンベルファミリー癌研究所およびトロント大学のタック・マック教授と、マギル大学のナヒューム・ソーネンバーグ教授、オンタリオ癌研究所の伊倉光彦教授との共同研究による成果です。

細胞は、機能的に分化した状態では概ねある一定の大きさを保っています。しかし、刺激が加えられたり活発な増殖を開始したりするときなどには一時的に大きくなり、その必要がなくなるとまた元の大きさに戻ることが知られています。また、癌化した細胞は元の細胞に比べて大きくなっていたり、多能性を秘めた幹細胞は他の細胞に比べて著しく大きさが異なったりする場合があることなどから、細胞の大きさを調節する機構は近年注目を集めていましたが、その実態についてはほとんど分かっていませんでした。共同研究グループは、細胞サイズの調節に関わると考えられる遺伝子を網羅的に調べるための新しい方法を開発し、いくつかの候補遺伝子を同定しました。その一つを細胞に過剰発現させると実際に細胞が大きくなり、反対にその遺伝子の活性を抑制すると細胞が小さくなり、一部で細胞死が誘導されることが分かりました。その原因を調べたところ、この遺伝子がコードするタンパク質が細胞内で増えると、細胞内のミトコンドリアが増加し、そこで産生される ATP という化合物の合成が活発化されること

が判明しました。その結果、細胞内のタンパク質合成が総体的に促進され細胞が大きくなるという機構が考えられました。この遺伝子の過剰発現による細胞サイズの増加は、マウスの体内でも確認することができました。以上の結果を踏まえ、英語で「大きい」ことを表す形容詞 large をもとに、この遺伝子がコードしているタンパク質を Largen（ラージン）と呼ぶことを提案しました。Largen は細胞の代謝調節に関わると考えられることから、今後、Largen の機能が詳細に判明すれば、癌やメタボリックシンドロームといった複合的な疾患に対する理解を深めるとともに、創薬にもつながるものと期待できます。

なお、本研究成果は、米国の科学誌『Molecular Cell (モレキュラー・セル) 電子版』で米国東部標準時間の3月20日正午、日本時間3月21日午前1時)に公開されます。日本での報道につきましては、同誌電子版の公開以降にお願いします。

背景

私たちの身体は様々な分化した細胞から成り立っています。その大きさは、長く突起を伸ばした神経細胞から微小なリンパ球まで多岐にわたっています。しかしながら、分化した細胞集団それぞれについて調べると、多くの場合、細胞の大きさはその集団固有の一定の範囲に収まるのが分かります。一方で、ある免疫系の細胞は分化の過程で一時的に大きくなり、その後、元に戻る事が知られています。また一般的に、皮膚や臓器などの組織が傷害を受けると周囲の細胞が損傷治癒の活動のために増殖を始めますが、この際にも細胞は一時的に大きくなり、傷が治ると元のサイズに戻ることが分かっています。これらの事実は、「細胞は自身の大きさのある一定範囲に保ち、必要に応じて別の定常状態に遷移することが可能な調節機構を持つ」ということを示します。では、「その制御の実体は何か?」「それは遺伝子レベルで説明できるのだろうか?」このような疑問が今回の研究の発端となりました。

研究手法と成果

この問題に取り組むために、そのような遺伝子があるとすれば、それを人工的に過剰発現させた細胞は他の細胞よりも大きくなるはずであるという仮説に基づき、特別な遺伝子探索法を考案しました。その結果、細胞のサイズ調節に変化を与える可能性のある複数の遺伝子を確認することができました。

その中で特に注目したある遺伝子は、過剰発現させると細胞を大きくし、反対にその発現を阻害すると細胞が小さくなり一部で細胞死を誘導する活性があることが分かりました。また、この遺伝子を過剰発現させた細胞内には、正常な細胞と比較してより多くのタンパク質が蓄えられていることが明らかになりました。この効果は、タンパク質の分解が抑えられているわけではなく、合成が促進されている為であることが、標識アミノ酸の取り込みや生物発光試薬を用いた実験で分かりました。さらに、ショ糖密度勾配遠心法とマイクロアレイを組み合わせた解析により、特にヒストンやミトコンドリアタンパク質などをコードする特定のメッセンジャーRNAからタンパク質への翻訳が著しく促進されていることが示唆されました。この遺伝子を過剰発現させた細胞を調べると、実際にミトコンドリア機能が亢進しATPが過剰に生産されていることが確認されました。この遺伝子の持つこれらの特性は、狙った臓器でのみこの遺伝子を過剰発現するように操作されたトランスジェニックマウスを用いた実験で心筋や肝臓の細胞が大きくなることが確認され、生体内でも発揮されることが示されました。以上の結果を踏まえ、この遺伝子がコードするタンパク質を「Largen (ラージン)」と名付け、この遺伝子が細胞の大きさを調節する機構として、ミトコンドリアの活性とタンパク質合成が重要な役割を果たしていると結論づけました。

今後の期待

今回の成果により、細胞がその大きさを制御する仕組みの一端が明らかになりました。その中で、これまで機能が分からず解析されないままであった遺伝子の機能を解明し、Largenを掘り起こすことができました。現在分かっているLargenの機能は、ミトコンドリア機能の亢進とタンパク質合成の活性化ですが、これらがどのようにして誘導されるかはまだ明らかではありません。様々な分子細胞生物学的実験によって詳細を究明するとともに、Largenをコードする遺伝子を破壊したノックアウトマウスを作製してその様子を観察するなどの研究が今後必要とされます。

現在得られている情報から推測すると、Largenはおそらく細胞の代謝調節に関与していると考えられることから、今後、上記の研究によってLargenの機能を詳細に解明できれば、細胞代謝の異常によって引き起こされる癌やメタボリックシンドロームなどの病態への理解を深めるとともに、これら複合的な疾患に対して従来とは異なる観点からの創薬に発展することも期待されます。

原論文情報

Yamamoto K. et al. "Largen: A Molecular Regulator of Mammalian Cell Size", *Molecular Cell* 53 (6): 904-915, 2014.

発表者

筆頭著者：国立大学法人長崎大学 医学部共同利用研究センター 准教授 山本一男

責任著者：キャンベルファミリー癌研究所 所長 / トロント大学 教授 タック・W・マック

補足説明

1. 遺伝子の過剰発現

遺伝子は、通常、細胞の核内に折りたたまれた染色体に DNA の塩基配列の情報として蓄えられているが、それを取り出し、試験管内で増幅して一部修飾を加えたものを細胞に戻すことにより、特定の遺伝子の発現（DNA からコピーされたメッセンジャーRNA とそれに暗号化されているタンパク質）を人工的に増加させることができる。

2. ヒストン

核内で DNA をコンパクトにまとめるために使われている一群のタンパク質。通常、4種類のタンパク質が2個ずつ集まった8量体をひとかたまりとして、紐状のDNA分子がイオン結合で巻き付いたヌクレオソームを形成する。

3. ミトコンドリア

細胞内に存在する脂質2重膜に包まれた小器官。内部にも膜構造があり、そこに埋め込まれたタンパク質複合体が電子を受け渡し、水素イオン濃度の勾配を形成することによって生じる電気化学的なエネルギーを利用して ATP を合成する。

4. ATP

アデノシン三リン酸の略号。細胞内で起こるあらゆる化学反応のエネルギー源としてミトコンドリアで合成される物質。



図1 Larginの過剰発現で大きくなった肝細胞（右）。左は対照群のマウスのもの。青く染められた核を1個もしくは2個含んだ茶色の枠で囲まれた区画が1個の細胞にあたる。

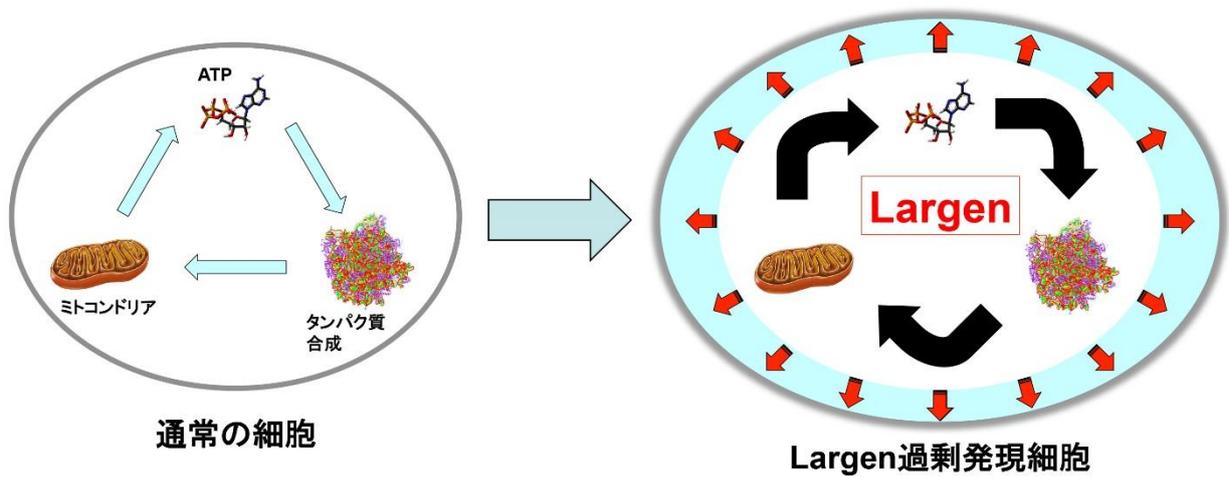


図2 Larginによる細胞サイズ調節モデル

左：ミトコンドリアがATPを供給し、タンパク質合成に必要なエネルギー源を提供する。合成されるタンパク質の中にはミトコンドリアを構成するタンパク質も含まれる。通常の細胞はこのサイクルに従って一定の大きさを保つ。

右：Larginが過剰発現するとミトコンドリアが増え、ATP供給量が増加し、タンパク質合成が盛んになる。その結果、総タンパク質量が増えて細胞が大きくなると考えられる。