

2023年9月4日

報道関係者 各位

アポトーシス抵抗性細胞の細胞死

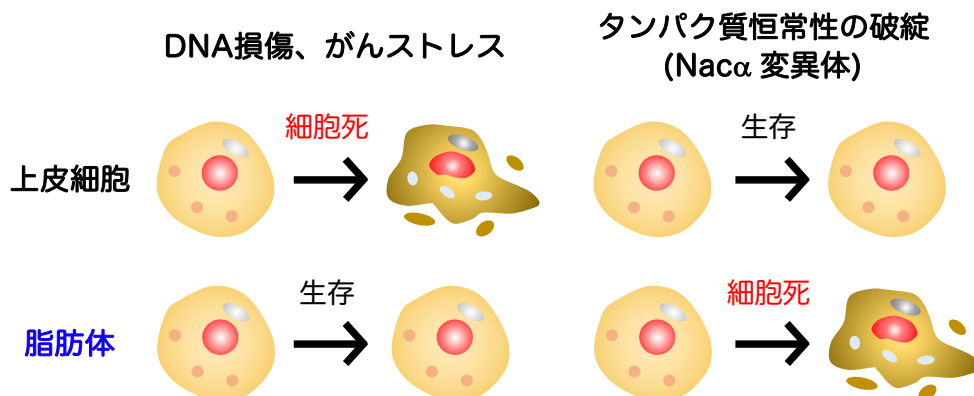
～タンパク質恒常性の破綻による細胞種特異的な脆弱性の発見～

群馬大学生体調節研究所（群馬県前橋市）の西村隆史教授、吉成祐人助教と理化学研究所生命機能科学研究センターの山田貴佑記テクニカルスタッフ（研究当時）の研究グループは、モデル生物であるキイロショウジョウバエ^{※1}を用いて、細胞死に抵抗性のある細胞が細胞死に至る仕組みの一端を解明しました。

生体内の細胞は、日々様々なストレスや損傷を受けますが、その多くは修復されます。一方、重篤な損傷を受けた場合、細胞はプログラムされた細胞死（アポトーシス^{※2}）によって自ら死んでいきます。しかしながら、生体内の各組織において、細胞死の誘導刺激に対して細胞がどのように応答するのか、また発育時期による応答の違いについては、理解が不十分でした。

今回、研究チームは、キイロショウジョウバエの脂肪体^{※3}と呼ばれる細胞が、DNA 損傷やがんストレスなど様々な細胞死の誘導刺激に対して抵抗性があり、細胞死が生じないことを見いだしました。一方、細胞死に対して抵抗性を持つ脂肪体で特異的に細胞死が起きる遺伝子変異体を新たに発見しました。この変異体では、細胞内のタンパク質恒常性が崩れて、細胞死のシグナル伝達経路^{※4}が活性化していました。また、細胞死は発育初期では起きないものの、発育進行に伴い誘導される時期特異性が存在しました。さらに、この変異体では、DNA 損傷や飢餓ストレスによる細胞死が早期に誘発されることから、タンパク質恒常性と細胞死の感受性には繋がりがあることを明らかにしました。本研究成果により、がん細胞などの細胞死に抵抗性のある細胞を、細胞死に誘導するための新たな生体モデルとしての利用と応用が期待されます。

研究成果は2023年9月1日、英国科学誌「Nature Communications」オンライン版に掲載されました。



1. 本件のポイント

- モデル生物キイロショウジョウバエの脂肪体は、肝臓と脂肪組織に相当する重要な器官である。
- 脂肪体は、DNA 損傷やがんストレスなど様々な細胞死の誘導刺激に対して抵抗性があった。
- 脂肪体で特異的に細胞死が生じる $Nac\alpha$ 遺伝子変異体を新たに発見した。
- $Nac\alpha$ 変異体では、細胞内のタンパク質恒常性が崩れて、細胞死が誘導された。
- 細胞死は、発育初期では起きないものの、発育進行に伴い誘導される時期特異性があった。
- 細胞死の抵抗性細胞に自死を誘導する生体モデル生物としての利用と応用が期待される。

2. 本件の詳細

2-1. 背景

生体内の細胞は、紫外線による DNA 損傷や不良タンパク質の蓄積など様々なストレスを受けますが、その多くは正常に修復されます。一方、重篤な損傷を受けた場合、細胞はプログラムされた細胞死によって自ら死ぬことで、組織や生体の恒常性が保たれています。細胞内の恒常性維持機構や細胞死のシグナル伝達経路の理解は進む一方で、生体内の各組織において、細胞死の誘導刺激に対して細胞がどのように応答するのか、理解が不十分でした。

遺伝学のモデル生物であるキイロショウジョウバエを用いた細胞死の研究では、主に成虫原基^{※5}と呼ばれる上皮組織が用いられてきました。一方、哺乳類の肝臓と脂肪組織に類似する脂肪体と呼ばれる組織の細胞は、DNA 損傷に対して細胞死が起こらず、抵抗性があることが知られていました。しかしながら、DNA 損傷以外のストレスに対する脂肪体の応答は不明でした。

2-2. 本研究の成果

今回、キイロショウジョウバエの上皮組織と脂肪体を用いて、DNA 損傷以外にがんストレス、小胞体ストレスなど様々な細胞死の誘導刺激に対しての応答を比較しました。遺伝子操作により細胞死の誘導刺激を加えた際に、上皮組織では細胞死が誘導されるものの、脂肪体では細胞死が起こらないことが分かりました。一方、カスパーゼを直接的に活性化する遺伝子操作では、脂肪体で細胞死が散発的に起きました。よって、脂肪体は各種の細胞死誘導刺激に対して、抵抗性があることが判明しました。

研究の過程で、研究グループは偶然、脂肪体で特異的に細胞死が生じる遺伝子変異体を新たに発見しました（図 1）。細胞死の責任遺伝子として同定した $Nac\alpha$ は、リボソーム^{※6} に結合すると共にタンパク質合成過程にある新生ポリペプチドに結合する、進化的に保存されたタンパク質複合体を構成します。様々な生物種において、 $Nac\alpha$ を欠損すると、細胞内に異常タンパク質が蓄積し、小胞体ストレス^{※7} が惹起され、ユビキチン-プロテアソーム系^{※8} のタンパク質分解システムにも異常が生じることが知られています。実際に、新たに発見した $Nac\alpha$ 変異体の脂肪体では、小胞体ストレスの上昇とタンパク質分解システムの異常が観察されました。よって、この変異体では、細胞内のタンパク質恒常性が崩れて、細胞死のシグナル伝達経路が活性化していると考えられます。

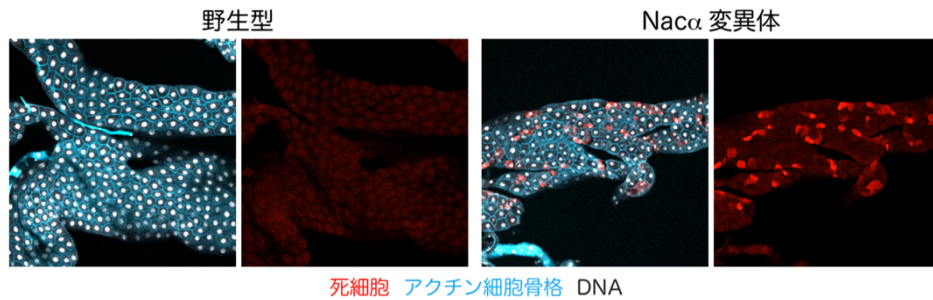


図 1 Nac α 変異体で生じる脂肪体の細胞死（赤）

新たに同定した Nac α 変異体は、Nac α の遺伝子発現が 40%に低下するものの、正常なタンパク質が作られており、部分的な機能欠損変異体であると考えられます。興味深いことに、この変異体の様々な組織を調べたところ、細胞死の表現型は脂肪体に特異的であり、上皮組織や中枢脳など、他の組織では観察されませんでした。一方、Nac α の遺伝子発現が 20%にまで低下する変異体を調べると、脂肪体に限らず上皮組織でも顕著な細胞死が観察されました。よって、Nac α の減少によりタンパク質恒常性の破綻が生じると、脂肪体は細胞死を起こしやすいと考えられます。さらに、発育過程を経時的に調べたところ、幼虫の発育初期では、脂肪体の細胞死は観察されないものの、細胞が成長して肥大化していく発育後期になると細胞死が生じました。よって、組織特異性に加えて、成長過程での時期特異性もあることが分かりました。

野生型の幼虫は、飢餓ストレスを与えても、脂肪体は細胞死を起こしません。一方、Nac α の発現を低下させておくと、飢餓ストレスや DNA 損傷に対して、細胞死が悪化することが分かりました。よって、Nac α は生体内外の環境ストレスが生じて、脂肪体が細胞死を起こさないように、保護的な役割を果たしていると言えます。最後に、Nac α 変異体で生じる細胞死の原因を調べました。各種の阻害剤を用いたところ、タンパク質合成を抑制するラパマイシン^{※9}を摂食させると、細胞死の表現型が緩和されることを見いだしました（図 2）。この結果と一致して、リボソームを構成する因子の遺伝子を半分にすると、同様に細胞死が緩和されました。これらの結果から、タンパク質合成による異常タンパク質の蓄積が細胞死の原因になっていると考えられます。

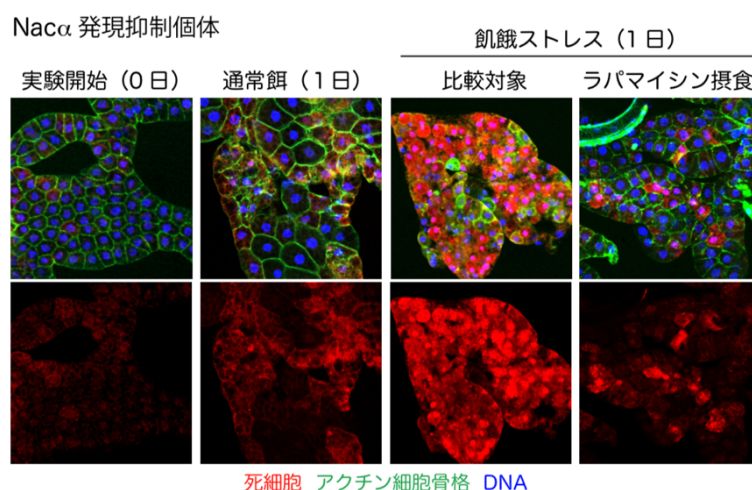


図 2 Nac α の発現抑制個体において、発育進行により生じる細胞死は、飢餓ストレスで悪化する

本研究成果により、生体内の各組織を構成する細胞は、細胞死の誘導刺激に対して異なる応答を示すことが分かりました。また、生物の生活史の各段階において、生存か細胞死のどちらを選択するのか、ストレスに対する応答の違いがあることも分かりました。さらに、各種のストレスに対して抵抗性のある細胞の一部は、タンパク質恒常性の破綻に対しては脆弱性があり、他の細胞よりも細胞死を起こしやすい可能性が示唆されました。哺乳類の肝臓と同様に、脂肪体は脂肪酸を合成し、貯蔵脂肪を蓄積するという特徴があります。また、発育進行に伴い、脂肪体はコラーゲンなどの細胞外基質や血清蛋白質を大量に合成し、分泌しています。これら細胞自身が有する特徴が、Nac α 変異体で生じる組織特異的かつ時期特異的な細胞死に深く関係していると考えられます。

2-3. 社会的意義と今後の期待

様々な生物において、内分泌ホルモンや消化液などを分泌する細胞は、他の細胞と比べて小胞体ストレスが高いことが知られています。タンパク質恒常性の破綻や小胞体の機能障害は、アルツハイマー病などの神経変性疾患や糖尿病など、様々な疾患と深く関わります。よって、本研究の成果は加齢性疾患の発症機序の理解に貢献できる可能性があります。また、がん細胞などの細胞死に抵抗性のある細胞を、細胞死に誘導するための新たな生体モデルとしての利用と応用も期待されます。

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金基盤研究（B）（課題番号：21H02495）、理研 BDR-大塚製薬連携センター（RBOC）2020年度公募プログラム「かけ橋」、武田科学振興財団による支援を受けて、群馬大学および理化学研究所において行われました。

3. 関連リンク

群馬大学 生体調節研究所

<https://www.imcr.gunma-u.ac.jp/>

生体調節研究所 個体代謝生理学分野

<https://sites.google.com/view/nishimura-lab/>

4. 論文詳細

論文名：Nac α protects the larval fat body from cell death by maintaining cellular proteostasis in *Drosophila*

・論文著者：山田貴佑記 1、吉成祐人 2、当房雅之 2、羽原興子 1、西村隆史 1,2,*

（1. 理化学研究所生命機能科学研究センター成長シグナル研究チーム（研究当時）、2. 群馬大学生体調節研究所個体代謝生理学分野、*：責任著者）

・Nature Communications 誌（Springer Nature 社：英国）

・公開日：2023年9月1日

・<https://www.nature.com/articles/s41467-023-41103-1>

5. 用語説明

※¹ キイロショウジョウバエ

ハエ目ショウジョウバエ科の昆虫で、様々な研究分野でモデル生物として用いられている。体長 2～3 mm 前後の大きさで、飼育が容易であり、遺伝学的な解析に適する。

※² アポトーシス

多細胞生物における細胞死の一種で、カスパーゼによって誘導される能動的な細胞の自死。細胞の縮小、核の凝集や断片化、細胞の断片化が起こり、組織から細胞が脱落する。カエルの変態など、通常の発生過程や器官形成などに不可欠である。

※³ 脂肪体

哺乳類の肝臓と脂肪組織に類似する昆虫の器官。中性脂肪や貯蔵糖を蓄積し、全身性の代謝機能を果たしているだけでなく、個体成長や免疫系を調節する内分泌器官でもある。細胞は多倍体化しており、通常の分裂細胞と比べて巨大である。

※⁴ 細胞死のシグナル伝達経路

カスパーゼと呼ばれる一群のタンパク質分解酵素で構成される細胞内シグナル伝達経路。アポトーシスの誘導刺激に応じて活性化され、細胞死を起こさせる。

※⁵ 成虫原基

成虫の体をつくる器官で、主に上皮細胞で構成されている。幼虫の体内にある成虫原基が、変態過程で成虫の眼、翅、脚などをつくる。その一方、幼虫の体を構成する細胞や器官の多くは、蛹の変態過程で分解される。

※⁶ リボソーム

多数のタンパク質とリボソーム RNA によって構成される複合体で、タンパク質の合成を行う翻訳装置。mRNA の塩基配列によって指定された順番にアミノ酸をつなぎ合わせ、ポリペプチド鎖を合成する。

※⁷ 小胞体ストレス

細胞小器官である小胞体では、細胞外に分泌されるタンパク質や細胞膜で機能するタンパク質などが合成される。正常な立体構造をとらなかつたタンパク質が蓄積し、細胞にストレスを与える状況を小胞体ストレスと呼ぶ。通常は、小胞体ストレス応答により障害が回避されるが、ストレスが回避機能を超えると細胞死が誘導される。

※⁸ ユビキチン-プロテアソーム系

細胞内の不要なタンパク質や、立体構造が異常なタンパク質を除去するための仕組み。ユビキチンにより標識されたタンパク質は、プロテアソームという酵素複合体により分解される。細胞周期の制御やシグナル伝達など、細

胞内の様々な働きに関わる。

※⁹ ラパマイシン

免疫抑制剤として知られる微生物由来の化合物。栄養やエネルギー状態など細胞内外の情報を統合し、タンパク質合成を制御する mTOR（ラパマイシン標的タンパク質）複合体の機能を阻害し、細胞の成長や増殖を抑制する。

【本件に関するお問合せ先】

群馬大学 生体調節研究所 個体代謝生理学分野 教授 西村 隆史

TEL : 027-220-8866

E-MAIL : t-nishimura@gunma-u.ac.jp

群馬大学 昭和地区事務部総務課 研究所庶務係長 富澤 一未

TEL : 027-220-8822

E-MAIL : kk-msomu4@jimu.gunma-u.ac.jp

理化学研究所 広報室 報道担当

TEL : 050-3495-0247

E-MAIL : ex-press@ml.riken.jp