



本件の報道解禁につきましては、平成 29 年 5 月 19 日(金)午前 3 時以降にお願いいたします。

平成 29 年 5 月 17 日

広島大学広報グループ

〒739-8511 東広島市鏡山 1-3-2

TEL : 082-424-6762 FAX : 082-424-6040

E-mail: koho@office.hiroshima-u.ac.jp

増殖する細胞の核サイズの調節に重要な細胞内プロセスを発見 -mRNA やタンパク質の核内蓄積や異常な脂質代謝が核の肥大化を誘発-

【本研究成果のポイント】

- 増殖する細胞の核サイズを適切に制御するためには、核と細胞質間の輸送（mRNA の核外輸送）と脂質代謝の二つの細胞内プロセスが重要であることを発見しました。
- mRNA やタンパク質の核内蓄積や異常な脂質代謝が、核の肥大化を引き起こす要因であることを突き止めました。
- がん細胞や老化した細胞は、異常な核構造（核の肥大化や歪な核形態）を示すことから、本研究成果は、細胞のがん化や老化の理解に貢献することが期待されます。

【概要】

広島大学大学院先端物質科学研究科・広島大学健康長寿拠点の久米一規助教らの研究グループは、酵母を用いた研究により、細胞が増殖する際に、自身のもつ核の大きさを適切に制御するために重要な細胞内プロセスを明らかにしました。そのプロセスは、核と細胞質間の輸送（mRNA の核外輸送）と脂質代謝で、その制御に関わる遺伝子が機能しなくなると核が肥大化することを発見しました。

本研究成果は、5 月 18 日午後 2 時（米国東部標準時間）に、米国オンライン科学誌「PLOS Genetics」に掲載されます。

本研究は、英国フランシス・クリック研究所の Paul Nurse 博士との共同研究による成果です。

- 掲載雑誌：PLOS Genetics
- URL：http://journals.plos.org/plosgenetics/
- 論文題目：A systematic genomic screen implicates nucleocytoplasmic transport and membrane growth in nuclear size control
- 著者：Kazunori Kume*, Helena Cantwell, Frank R. Neumann, Andrew W. Jones, Ambrosius P. Sniijders, Paul Nurse
- *Corresponding author（責任著者）
- doi：10.1371/journal.pgen.1006767

【背景】

ヒトや酵母などの真核細胞（※1）の特徴は、細胞内部に膜で区画化されたオルガネラ（※2）をもつ点です。オルガネラの一つである核は、細胞に 1 個だけ存在し、細胞の遺伝物質（DNA）をコンパクトに格納し、遺伝物質の複製および遺伝情報の解読という特定の役割を担っています。細胞がこれらの機能を発揮するうえで、核内の空間（核サイズ）を適切な大きさに保つことが重要です。また、核サイズの異常（核の肥大化）は、多くのがん細胞で見られることから、核サイズと細胞がん化との関連性が予想されています。

核サイズに関する最初の研究は、1903 年にさかのぼります。その研究では、核と細胞の間には、ある種の法則性が存在することが提唱されました。それは、核と細胞のサイズの比率（核の体積を細胞の体積で割った値、以後 N/C ratio と呼ぶ。）は一定の値をとるようにみえるというものです。つまり、小さい細胞は小さい核をもち、大きい細胞は大きい核をも

ちますが、両者の細胞の N/C ratio は同じ値をとるという法則性です。近年、Paul Nurse 博士の研究グループは、分裂酵母（※3）を用いた核サイズの研究により、分裂酵母の細胞の N/C ratio は 0.08（核の体積は、細胞の体積の約 8%）を示すこと、そして、細胞が増殖する際、N/C ratio はほぼ一定に保たれるということを実証しました。しかしながら、何が N/C ratio を規定し、細胞はどのようにして核サイズを適切な大きさに調節しているのかについては不明です。さらに、これまでにどんな遺伝子が N/C ratio の調節に関わるのか体系的に調べられたことはありませんでした。

【研究成果の内容】

本研究では、核サイズ制御の分子メカニズムを解明するために、N/C ratio の制御に関わる遺伝子を探索しました。分裂酵母の約 5,000 個ある遺伝子のうち、遺伝子が破壊されていても生存できる約 3,000 遺伝子について、個々の遺伝子破壊株（※4）の核サイズを調べ、N/C ratio が異常になる遺伝子破壊株を 14 株同定しました。そして、核と細胞質間の輸送（mRNA の核外輸送）の破綻や異常な脂質代謝が核を肥大化させ、N/C ratio を異常にすることを突き止めました。

核の肥大化の原因究明のため、mRNA の核外輸送が破綻した細胞について詳細に調査しました。その結果、mRNA の核外輸送が破綻した細胞では、核の成長速度が、正常細胞よりも、約 2 倍速くなっていました。さらに、mRNA の核外輸送の破綻により、核内には mRNA とタンパク質が異常に蓄積していました。そこで、RNA やタンパク質の合成をそれぞれ阻害し、RNA やタンパク質の核内蓄積をなくしてやると、核の肥大化が抑えられ、正常細胞とほぼ変わらない N/C ratio を示すことがわかりました。また、異常な脂質代謝により核が肥大化した細胞についても調べたところ、異常となった脂質合成を阻害することにより、核の肥大化が抑えられました。

以上の結果から、増殖する細胞において、核サイズを適切に調節するためには、核と細胞質間の輸送および脂質代謝を適切に制御することが重要であることがわかりました。

【今後の展開】

本研究により、増殖する細胞の核サイズ制御に重要な細胞内プロセスの一端が明らかになりました。今後のさらなる解析により、核サイズ制御の分子メカニズムが解明され、細胞内の核の大きさが一体何によって規定され、細胞がどのようにして適切な核サイズに調節しているのか？という生物学上の未解決問題の解決に大きな進展が期待されます。

ヒトの細胞を含む真核細胞にとって、核を含むオルガネラの存在は、大腸菌などの原核細胞とは異なり、多様で複雑な細胞構造を可能にした要因であると考えられています。そのため、本研究成果は、生命の基本単位である細胞の成り立ちを根本から理解するきっかけになると考えられます。さらに、がん細胞や老化した細胞において、核の肥大化や核の形に異常がみられることから、核構造（サイズや形）の制御と細胞のがん化や老化との関連性が示唆されており、本研究成果のさらなる進展は、細胞のがん化や老化の原因究明やがんの治療および老化の予防のための基礎研究として役立つことが期待されます。

【用語解説】

（※1）真核細胞

動物、植物、菌類（真菌類）、原生動物など、真核生物を構成する細胞。その構造の特徴は、細胞内部に膜で区画化されたオルガネラ（細胞小器官）をもつ。真核細胞は、大腸菌などの原核細胞よりも一般的に 10 倍程度大きい。

（※2）オルガネラ

真核細胞の内部に存在する膜で区画化された構造体。核、ミトコンドリア、小胞体、ゴルジ体、リソソーム、液胞などの構造体のことで、それぞれ細胞内で重要な機能を担う。

（※3）分裂酵母

出芽酵母とは異なる種で、分裂により増殖する酵母。ヒトに近いモデル生物で、ゲノム情報が整備され、分子遺伝学が駆使できる。

(※4) 遺伝子破壊株
ある遺伝子の機能が破壊された変異体。

【お問い合わせ先】

大学院先端物質科学研究科 助教 久米 一規 (くめ かずのり)

Tel : 082-424-7766 FAX : 082-424-7766

E-mail : kume513@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数 : A4版 3枚 (本票含む)