

【目的】 小胞体で合成された蛋白質は被覆に包まれた小胞 (COPII 小胞) に詰め込まれ、ゴルジ体を經由し細胞内の様々な小器官あるいは細胞外へ輸送される。この小胞輸送の基本原理は、出芽酵母において分泌変異体が網羅的に単離され、その機能が解析されるに伴い飛躍的に明らかになった (Randy Schekman 博士、2013年ノーベル医学生理学賞)。一方で高等真核生物の分泌機構については、その複雑性を反映し、以下の点が未だ明らかとなっていない。COPII 小胞が出芽する小胞体上のドメインである小胞体出芽部位、すなわち「ER exit site」は、哺乳細胞 1 細胞あたり数百個存在するが、細胞周期や栄養状態などによって、その数や大きさ、局在が変化することが知られている。しかし、ER exit site の局在規定機構およびバイオジェネシスの分子機構はほとんど明らかになっていない。本研究は、特に細胞分裂期に着目し、ER exit site の崩壊と再形成機構を明らかにすることを目的とした。

【方法】 培養細胞を用いて細胞生物学的手法および生化学的手法によって解析を行った。

【結果】 本研究により、TANGO1 は常時 CK1 によってリン酸化されており、リン酸化された TANGO1 は Sec16 との結合活性を低下させることにより、ER exit site の崩壊を促すことが明らかとなった。一方で、脱リン酸化酵素である PP1 は間期に比べて分裂期にその活性が低下することが知られている。間期の細胞においては、CK1 によってリン酸化された TANGO1 は PP1 による脱リン酸化と平衡状態にあり、結果 TANGO1 と Sec16 との結合は安定的に保たれている。一方で、分裂期の細胞においては PP1 の活性が低下することで、相対的に CK1 による TANGO1 のリン酸化が亢進し、その結果 ER exit site の崩壊が促される可能性が明らかになった。本研究によって、細胞分裂期に ER exit site が崩壊するメカニズムが初めて分子レベルで明らかになった。

細胞分裂期における ER exit site の形成と崩壊の分子メカニズム

