



東北大学

平成 25 年 11 月 15 日

報道機関各位

東北大学大学院生命科学研究科

細胞から細菌を排除するための鍵分子を発見

[概要]

東北大学大学院生命科学研究科の有本博一教授は、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科の中川一路教授、東北大学大学院医学系研究科の赤池孝章教授と協力し、**シグナル伝達分子¹⁾:8-ニトロサイクリック GMP²⁾が、細胞内からの細菌排除を促進する鍵分子であることを見出しました。**

私たちの身体は、細胞内に侵入した異物を選んで取り除く仕組みを持っています（選択的オートファジー³⁾）。異物だけを取り除くための「目印」は、何らかの分子が担うと考えられていましたが、その詳細は分かっていませんでした。今回研究グループは、8-ニトロサイクリック GMP という分子が細菌の表面に結合し、選択的オートファジーで分解するための目印として働いていることを発見しました。さらに、この分子を細胞外から補うことによって細菌の排除が促進されることも分かりました。つまり、直接細菌を殺す抗菌薬を用いずとも、細菌に「目印をつける」過程を補助することで、私達が本来有している免疫機能を利用して細菌を排除できるのです。

今回の成果は、細菌感染症の新たな治療法の可能性を拓くもので、さらに「異物」の蓄積が引き金となる他の疾患の治療にも役立つと期待されます。

本研究成果は、米国の科学雑誌「Molecular Cell (モレキュラーセル)」の11月21日(米国東部時間)付オンライン版に掲載されます。

[研究内容]

一酸化窒素は、生体内で生成し重要な役割を果たしています(1998年のノーベル医学生理学賞の対象)。一酸化窒素は、非常に不安定な分子であり生体内では短時間で分解することが知られています。赤池教授、有本教授らは、一酸化窒素の分解物の中に重要な生物活性分子があるはずと着想して研究し、動物細胞内から8-ニトロサイクリック GMP を発見しました(2007年)。今回の成果は、その発展研究から生まれました。

細菌感染が起きると私たちの細胞は防御のために一酸化窒素をつくり出します。これまでは、一

酸化窒素が直接的に細菌を攻撃してダメージを与え、殺菌すると考えられていました。今回の研究は、一酸化窒素の分解で生成する 8-ニトロサイクリック cGMP が選択的オートファジーという別の分解メカニズムを活性化して、細菌の排除に役立っていることを初めて示したものです。

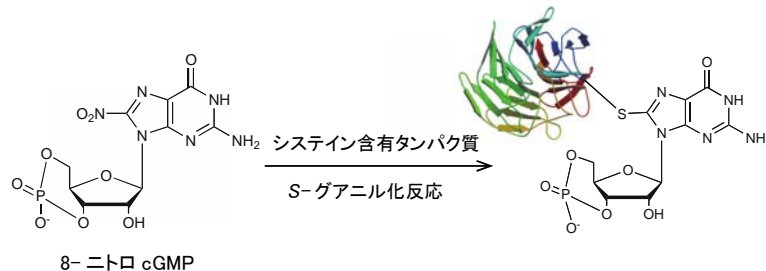
これまで、細菌が排除されるオートファジーでは同様の目印としてユビキチン鎖というタンパク質からなる標識が知られていました。今回の研究により、細菌表面にまず 8-ニトロ cGMP が結合し、その後ユビキチン鎖が付加されることが判明しました。つまり、8-ニトロサイクリック cGMP は、排除すべき異物の目印のうちで最も初期に活躍する分子であるということがわかります。

[用語説明]

1) シグナル伝達分子：細胞が生存するためには細胞内や細胞間での情報伝達(シグナル伝達)が必要であり、それを担う分子をシグナル分子という。

2) 8-ニトロサイクリック cGMP：2007 年に発見された新しいシグナル伝達分子。生体内で一酸化窒素が生成し、これが分解する過程で生じる。化学合成が可能であり、医薬候補化合物を設計するうえでのヒントとしても期待されている。

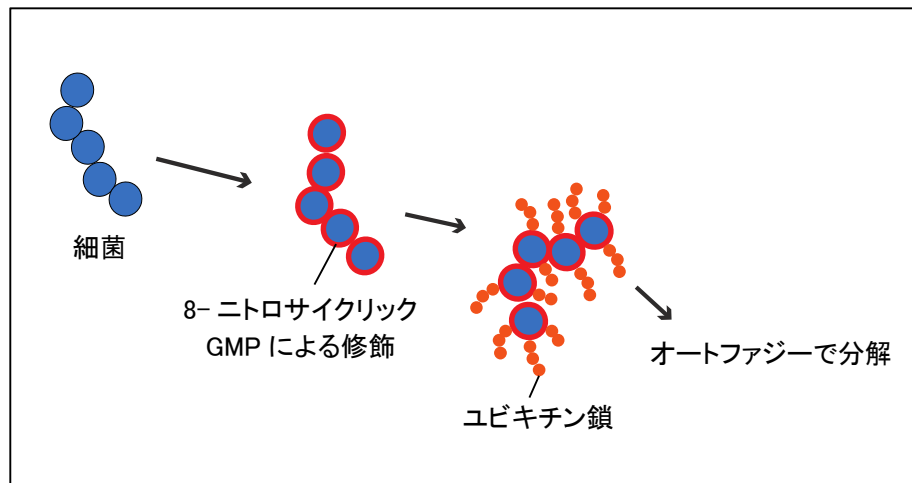
8-ニトロサイクリック cGMP とタンパク質との反応：8-ニトロサイクリック cGMP は、タンパク質のシステイン残基と反応して強固な結合をつくる（下記反応式：論文：澤ら *Nature Chemical Biology*, 2007 年）。この反応を S-グアニル化反応と呼ぶ。



3) オートファジー：細胞内に蓄積した異常タンパク質や病原菌などを分解するメカニズムのひとつ。自食とも呼ばれる。対象物を非選択的に分解すると信じられてきたが、「狙って壊す」ための選択的オートファジー機構の存在が発見され、現在とくに活発に研究されている。感染症だけでなく癌や神経変性疾患との関連も深い。分解すべきものを区別する仕組みに未知の点が多く、多くの研究者が解明に取り組んでいる。

[参考図]

・オートファジーによる選択的な細菌分解プロセス (提唱モデル)



細菌表面の修飾が分解の引き金になっている。

[論文題目]

Endogenous Nitrated Nucleotide is a key mediator of autophagy and innate defense against bacteria

「内因性ニトロ化ヌクレオチドはオートファジーと細菌に対する先天性防御機構の鍵メディエーターである」

掲載誌: Molecular Cell

[問い合わせ先]

東北大学 大学院生命科学研究科 分子情報化学分野

教授 有本 博一

電話番号 : 022-217-6201

Fax : 022-217-6204

E-メール : arimoto@biochem.tohoku.ac.jp