



岩手大学
IWATE UNIVERSITY



東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO



東京工業大学
Tokyo Institute of Technology



むすんで、うみだす。
京都産業大学
KYOTO SANGYO UNIVERSITY



山形大学
Yamagata University

タンパク質膜挿入反応に必要な糖脂質 MPIase の生合成遺伝子を発見 ～低温耐性植物の開発が容易に！？～

(CdsA is involved in biosynthesis of glycolipid MPIase essential for membrane protein integration *in vivo*, *Scientific Reports*, 9, SREP-18-06389-T)

研究成果のポイント

- 膜タンパク質の生体膜への挿入反応を触媒¹する「糖脂質酵素」MPIase の生合成遺伝子として *cdsA* 遺伝子²を同定した。
- *cdsA* 遺伝子の相同遺伝子はすべての生物種に備わっており、パン酵母とヒト由来の遺伝子にも MPIase を生合成する機能があることを発見。MPIase 様物質が他の生物種にも存在する可能性が強く示唆された。
- 寒冷環境ではタンパク質膜挿入・膜透過反応が強く障害をうけるため、植物の MPIase 様物質の機能を改変することによって低温耐性植物を開発できる。

研究の概要

岩手大学農学部・西山賢一 教授、(公益財団法人)サントリー生命科学財団・島本啓子 主幹研究員、東京大学・上田卓也 教授、東京工業大学・車兪澈 特任准教授、京都産業大学・遠藤斗志也 教授、山形大学・田村康 准教授らの研究グループは、大腸菌のタンパク質膜挿入反応を触媒する糖脂質³MPIase の生合成遺伝子として *cdsA* 遺伝子を同定しました。*cdsA* 遺伝子はリン脂質生合成に関与することが知られていましたが、それに加えて MPIase 生合成にも関与することが判明しました。パン酵母やヒトの *cdsA* 遺伝子ホモログ⁴にも同様の機能があることを明らかにし、MPIase 様物質がバクテリアだけでなく、動植物などの真核生物にも存在する可能性が強く示唆されました。低温下では、生体膜の流動性が著しく低下するため、タンパク質の膜挿入反応や膜透過反応が進行しづらくなることが知られています。植物の MPIase 類似体を同定し、その機能改変を行えば、低温でも生育が影響を受けない「低温耐性植物」の開発も容易になると考えられます。

この研究成果は 2019 年 2 月 4 日午後 7 時に科学雑誌 *Nature* 誌の姉妹紙、*Scientific Reports* 誌にオンライン版 (www.nature.com/articles/s41598-018-37809-8) で公開されます。

研究の背景

すべての生物は細胞を基本単位として成り立っています。それぞれの細胞は生体膜と呼ばれる脂質膜によって細胞の内外が隔てられています。生体膜を横断する物質の出入りは厳密に制御されているため、細胞内で合成されたタンパク質が生体膜中へ挿入されたり、生体膜を超えて透過するためには特別な仕組みが必要となります。生体膜中には Sec トランスロコンと呼ばれるチャネルが存在し、タンパク質が膜挿入や、膜透過する際の通り道となります (図 1a, c)。また、構造が単純なタンパク質などは YidC と呼ばれる因子により膜挿入されます (図 1b)。Sec トランスロコンや YidC などのタンパク質膜挿入・膜透過反応に関与する因子は大腸菌などの原核生物から動植物などの真核生物まで広く存在することから、タンパク質膜挿入や膜透過の仕組みは、すべての生物において共通していると考えられています。

本研究グループでは、モデル生物である大腸菌のタンパク質膜挿入反応を試験管内で再構築し、その分子機構の解析を行ってきました。その結果、タンパク質膜挿入反応に必須の因子として糖脂質 MPIase (Membrane Protein Integrase) を発見しました (図 2)。MPIase は糖脂質でありながら、タンパク質膜挿入反応を触媒する酵素様の機能を果たすことから「糖脂質酵素」という概念を世界で初めて提唱しています。MPIase はタンパク質膜挿入反応に必須であるだけでなく、タンパク質膜透過反応の効率を著しく上昇させます。しかしながら、MPIase の構造は新規のものであり、細胞内でどのように生合成されるのかは不明でした。そのため、細胞内においても「糖脂質酵素」として機能しているかどうかわかりませんでした。

研究の内容

MPIase の構造から、脂質部分に糖が連結して生合成が進むことが予想されました。そのため、MPIase の生合成反応では、まず脂質部分に糖が 1 つだけ結合した生合成中間体 (図 2、点線内) が生合成され则认为、この物質の生合成反応に関与する遺伝子を探索しました。その結果、*cdsA* 遺伝子を同定しました。大腸菌に *cdsA* 遺伝子を大量に発現させると MPIase の量は増加し、逆に *cdsA* 遺伝子を欠損させると MPIase の発現量は大幅に低下しました。したがって、*cdsA* 遺伝子産物による反応は、MPIase 生合成の律速段階⁴であることが明らかとなりました。*cdsA* 遺伝子を欠損させ、MPIase 量が著しく低下した株では、タンパク質膜挿入・膜透過反応は著しく阻害されました。これらの研究の結果から、MPIase は生体内においても「糖脂質酵素」として機能し、タンパク質膜挿入反応を触媒していることが証明されました。

cdsA 遺伝子は大腸菌のような原核生物から高等動植物まで、すべての生物に存在しています。我々はパン酵母やヒトの *cdsA* 遺伝子ホモログにも MPIase を生合成する能力が備わっていることを明らかにしました。これらの研究結果から、MPIase 様物質が他の生物種にも存在する可能性が強く示唆されました。

今後の展開

本研究により、高等動植物を含むすべての生物に MPIase 様物質が存在する可能性が強く示唆されました。低温下では生体膜の流動性が低下するため、膜挿入反応や膜透過反応が進行しづらくなります。植物には 5 つの *cdsA* 遺伝子ホモログが存在することが知られています。これらの *cdsA* 遺伝子ホモログにも MPIase を生合成する能力が備わっていた場合、これらを大量に発現させることにより MPIase 様物質を大量に発現した植物を作製することが可能となり、低温下においても膜挿入反応や膜透過反応をスムーズに進行させることができるかもしれません。さらには、植物の MPIase 様物質を同定し、その機能を増強すれば、「低温耐性植物」の開発の足掛かりとなり、岩手県をはじめとする寒冷地農業を後押しすることが期待できます。

【用語解説】

1. **触媒**：ある化学反応の速度を速め、反応の前後で自身は変化しない物質のこと。
2. ***cdsA* 遺伝子**：CDP-ジアシルグリセロール生合成酵素をコードする遺伝子。CDP-ジアシルグリセロールはリン脂質生合成の材料となる。
3. **糖脂質**：一般的に、脂質とはアルコールと脂肪酸がエステル結合したものをいうが、分子内にさらに糖を有する脂質を「糖脂質」という。
4. **ホモログ**：同一の祖先から派生した遺伝子やタンパク質、形態のこと。
5. **律速段階**：複数の連続した化学反応があるとき、このなかの反応で一番速度が遅い反応のこと。律速段階の反応速度が全体の速度を決定する。

* 本論文の内容を取り上げていただける場合は、2 月 4 日午後 7 時以降に公表されるよう、よろしくお願い申し上げます。

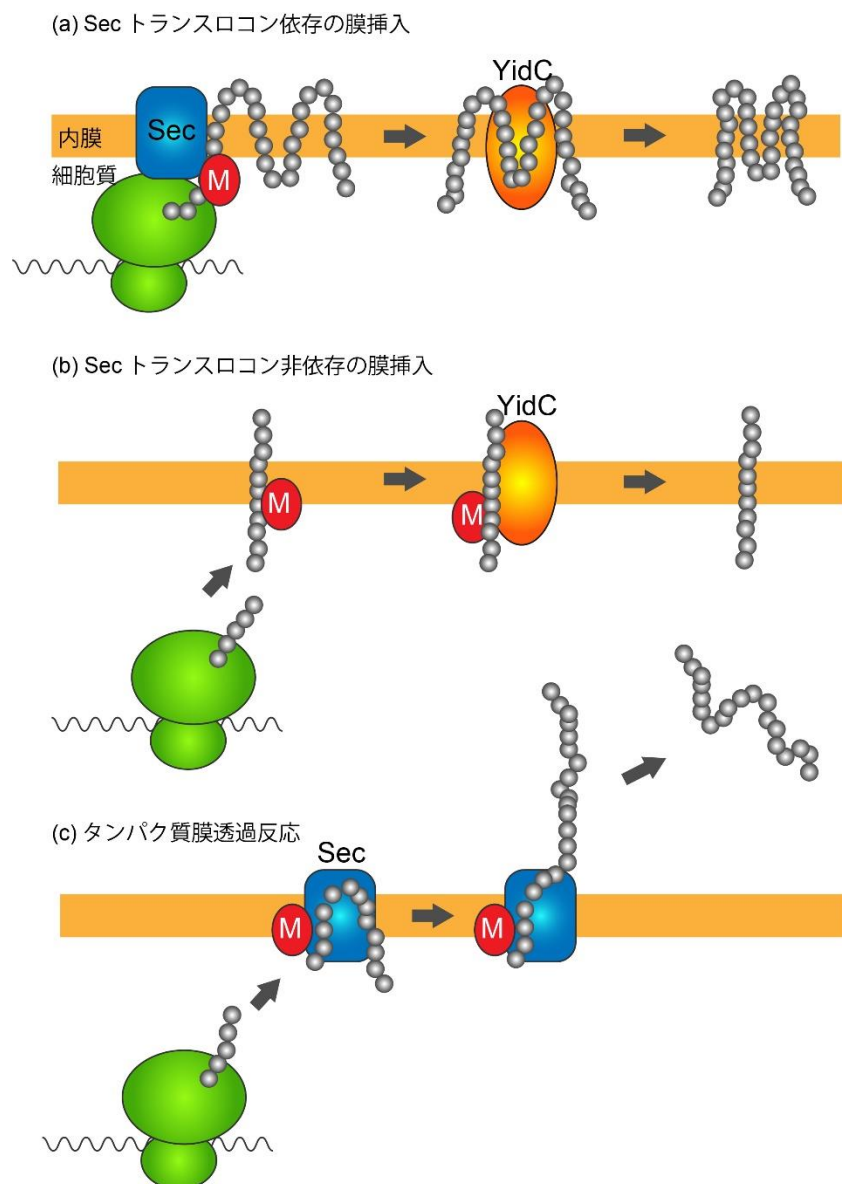


図1 大腸菌におけるタンパク質膜挿入・膜透過反応の仕組み (a) Sec トランスロコン依存の膜挿入： リボソームにより合成されたタンパク質は Sec トランスロコン/MPIase (M) 複合体を通過して生体膜中に挿入される。膜挿入後、YidC が膜タンパク質の三次元構造を整える。(b) Sec 非依存性挿入： 比較的単純な構造をした膜タンパク質は、リボソームによって合成された後に、MPIase (M) により膜挿入される。YidC は MPIase による膜挿入反応を促進する。(c) タンパク質膜透過反応： 細胞外で働くタンパク質はリボソームにより合成された後に、Sec トランスロコンを通過して膜透過する。MPIase (M) はこの反応を著しく促進する。

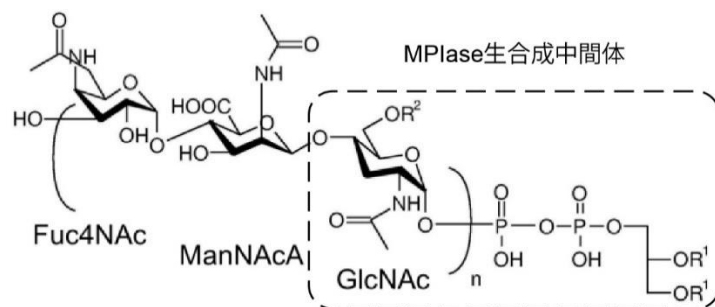


図2 MPIaseの構造 *N*-アセチルグルコサミン (GlcNAc)、2-アセトアミド-2-デオキシマンヌロン酸 (ManNAcA)、4-アセトアミド-4-デオキシフコース (Fuc4NAc)の3糖の繰返し ($n \sim 10$) とジアシルグリセロールがピロリン酸を介して結合した糖脂質である。R¹は炭素鎖 16~20 の飽和/不飽和脂肪酸を示す。R²は水素原子あるいはアセチル基を示す。MPIase の生合成では、まず点線内の化合物が合成される。

【本件に関するお問い合わせ】

岩手大学農学部応用生物化学科

教授 西山 賢一

電 話: 019-621-6471 (研究室)

メール: nishiyam@iwate-u.ac.jp