

平成 29 年度「地神芳文記念研究助成」

成果報告要旨

研究題目： 栄養シグナルに応じた液胞内糖質代謝と細胞内リサイクルの
分子機構

研究者： 梅川碧里

所属： 三重大学 大学院生物資源学研究科 生物圏生命科学専攻

糖質は、細胞内において、ATP 生産の源として、また、細胞や生体分子の構成要素として利用される主要な栄養素であり、糖質飢餓時にどのように生命維持するのは生物にとって根元の問題である。栄養飢餓に応じて誘導される細胞内分解システムの一つに、オートファジーがある。オートファジーは、細胞内のオルガネラやタンパク質などのさまざまな自己成分を液胞へ膜輸送し分解するシステムであるが、栄養飢餓時に自己タンパク質の分解産物として得られるアミノ酸を細胞に供給する生理機能を持つと考えられている。アミノ酸飢餓だけでなく、糖質飢餓によってもオートファジーが誘導されることが報告されているが、糖質飢餓時に自己糖鎖が代謝分解される生理的重要性は示されていない。本研究では、糖質飢餓時における自己糖鎖分解の生理的重要性を明らかにすることを目的として、真核モデル生物である出芽酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) を用い、自己糖鎖分解の細胞内制御機構の解明を試みた。

細胞内の自己糖鎖分解を担う α -マンノシダーゼ酵素 (Ams1) に着目した生化学的解析を行い、Ams1 酵素は、富栄養条件では抑制されており、糖質飢餓に応じて著しく活発化されることが明らかとなった [*Biochim Biophys Acta*. **1860**:1192–1201 (2016)]。そして、Ams1 酵素は、オートファジーを介するかたちで、転写レベル・翻訳後レベルの双方において液胞で活発化されることがわかった。すなわち、栄養飢餓時にアミノ酸を供給するために働くオートファジーが、糖質飢餓時に自己糖鎖の代謝分解を活発化させる働きがあることがわかった。

また、Ams1 酵素が糖質飢餓に応答して活発化される仕組みを利用して、Ams1 の細胞内活性が適切に制御されない一遺伝子欠損株を出芽酵母欠損株ライブラリーから選抜した。その結果、細胞外からの糖質取り込みまたは糖質飢餓応答に関わる新たな遺伝子を同定することができた [*FEBS Lett.* **591**:3721–3729 (2017), ほか未発表]。

本研究により、細胞外からの糖質取り込みに端を発し、液胞内で自己糖鎖が代謝分解されるに至るまでの一連の分子機構を明らかにすることができた。

平成 29 年度「地神芳文記念研究助成」

成果報告要旨

研究題目： 酵母の性フェロモンが非対称的に多様化する生物学的意義の考察
研究者： 清家 泰介
所属： 理化学研究所 生命機能科学研究センター
多階層生命動態研究チーム

「生殖隔離」は、種分化を促す重要な要因の一つである。昆虫・両生類から微生物まで、多くの生物では体外に性フェロモンと呼ばれる物質を分泌して、異性と交配している。そのため、フェロモン系の変化は生殖隔離の原因になると考えられている。しかし、フェロモンとその受容体の特異性を保ちつつ、変化する仕組みはよく分かっていない。そこで、私はこれまで世界中から単離された 150 の分裂酵母 *Schizosaccharomyces pombe* において、フェロモンと受容体遺伝子の多様性を調べた。*S. pombe* は P 型・M 型の交配型があり、ペプチドフェロモンを分泌して交配するが、解析の結果、「M 型フェロモンとその受容体は完全に保存されているが、P 型フェロモンとその受容体は大きく変化している」ことが分かった。このような非対称性はなぜ生まれるのか？ また、酵母にとってそれは生物学的に意義があるのか？ その答えを探すべく、本研究をスタートさせた。

まず自然界では P 型フェロモンには 6 種類の多型 (P1 ~ P6 と命名) が存在することが分かったので、1 種類の P 型フェロモンだけを作るように改変した酵母株を作製し、それぞれの株の交配率を調べた。その結果、1 種類のペプチド (P2) では高い交配率を示したが、他のペプチドでは交配率が顕著に低かった。しかし面白いことに、実験室株 (P1, P2, P3 を同時に生産する) は、P2 のみを生産する酵母と同程度に交配できた。そこで次に、P 型フェロモンを特異的に分解するペプチダーゼ Sxa2 に注目し、培地から部分精製することにより、それぞれの P 型フェロモンペプチドの分解レベルを *in vitro* で評価した。その結果、P2 ペプチドが他のペプチドより早く分解されることが分かった。これらの結果を考慮すると、酵母は複数のペプチドを同時に生産することにより、Sxa2 による分解から逃れやすくしている可能性がある。実際、M 型フェロモンにはペプチダーゼが存在しない。おそらく Sxa2 が P 型フェロモンの多様化を加速させているのではないか。最後に、こうした酵母におけるフェロモン認識の「非対称システム」が、どのようにフェロモン系の進化に貢献しているのかを考察したい。