

新規ものづくり基盤の創出に向けた代謝酵素集合体 (G-body) による代謝調節機構の解明

大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 三浦 夏子

【略歴】

2007年 3月	京都大学農学部応用生命科学科卒業
2009年 4月	日本学術振興会特別研究員 (DC1)
2012年 3月	京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻博士後期課程指導認定退学
2012年 4月	京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻教務補佐員
2013年 3月	博士 (農学) 取得
2013年 4月	富山大学先端ライフサイエンス拠点博士研究員
2014年 8月	京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻教務補佐員
2014年 10月	米国国立がん研究所放射線腫瘍学分野 Visiting Fellow
2016年 2月	日本学術振興会海外特別研究員 (NIH)
2016年 2月	米国国立がん研究所放射線腫瘍学分野 Supplemental Visiting Fellow (上記の在任期間中)
2017年 4月	京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻特定研究員 (CREST)
2018年 4月	大阪府立大学大学院生命環境科学研究科応用生命科学専攻助教

低酸素下で形成される代謝酵素集合体 “Glycolytic body (G-body)”

近年、細胞内における可逆的なタンパク質集合体の形成とその機能に注目が集まっている。我々は以前の研究で、酵母 *Saccharomyces cerevisiae* 細胞質内において解糖系酵素を中心とした代謝酵素やその他のタンパク質群が低酸素条件下で集合体を形成する¹ ことを見出した (図1)。この集合体は後に、アメリカの他グループにより “G-body” と命名された²。低酸素下での解糖系酵素による G-body 形成は、他の酵母種やヒト細胞でも確認され²、G-body の形成が、低酸素条件下における細胞の生存に重要であることが示唆された。

G-body では、20 を超える代謝酵素群により集合体が形成される。すなわち、G-body の形成機構を利用することができれば、多段階の反応からなる代謝経路を担う酵素群の局在を低酸素依存的に集約化することが可能になると考えられる。一方で、G-body 形成に必要なアミノ酸配列は明らかでなかった。そこで、アミノ酸変異導入により、G-body 形成ができなくなる変異体を探索した。その結果、解糖系酵素エノラーゼによる集合体形成が、エノラーゼ N-末端の 21 アミノ酸により駆動されていること、さらに N-末端領域の 1 アミノ酸変異 (*ENO2_{V22A}*) により阻害されることを初めて明らかにすることができた (図2)。

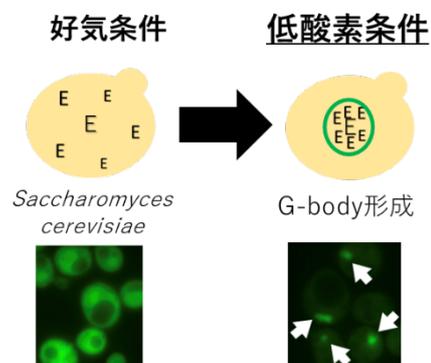


図1. G-bodyの形成 E: 代謝酵素

G-body の機能

一連の反応を担う酵素群が集合体を形成した場合、個々の酵素間距離が短くなることで、代謝物の変換反応が高速化する可能性がある。そこで、G-body を形成しない 1 アミノ酸変異体 (*ENO2_{V22A}*) を用いて、[U-¹³C]-グルコースを用いた代謝ターンオーバー解析を行った。G-body を形成可能な通常の細胞では、好気条件に比べて低酸素条件下で培養した場合、グルコースからピルビン酸がより短時間で合成された。

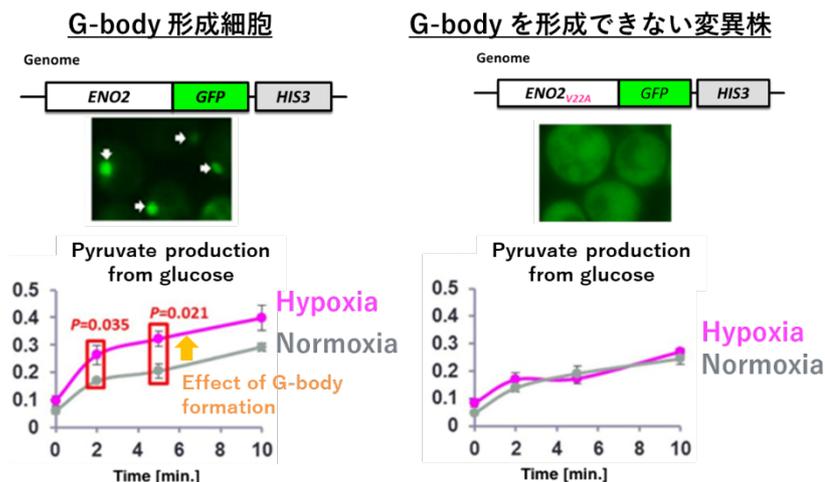


図2. G-bodyに依存した低酸素条件下におけるグルコース代謝の調節

一方で、G-body を形成できない変異株では、低酸素条件と好気条件での培養による差は見られなかった (図2)。以上の結果から、低酸素条件下における G-body の形成によって、グルコースの代謝ターンオーバーが制御されている可能性が示唆された¹。

G-body 形成の制御機構

G-body の形成と、それに関わる生物学的な意義は示唆できたものの、細胞における G-body 形成の制御機構は不明であった。そこで、種々の阻害剤と遺伝子ノックアウト株を用いて、G-body 形成制御機構を探索した。その結果、低酸素条件下において、AMPK 経路依存的に G-body が形成されることを初めて示した¹ (図3)。

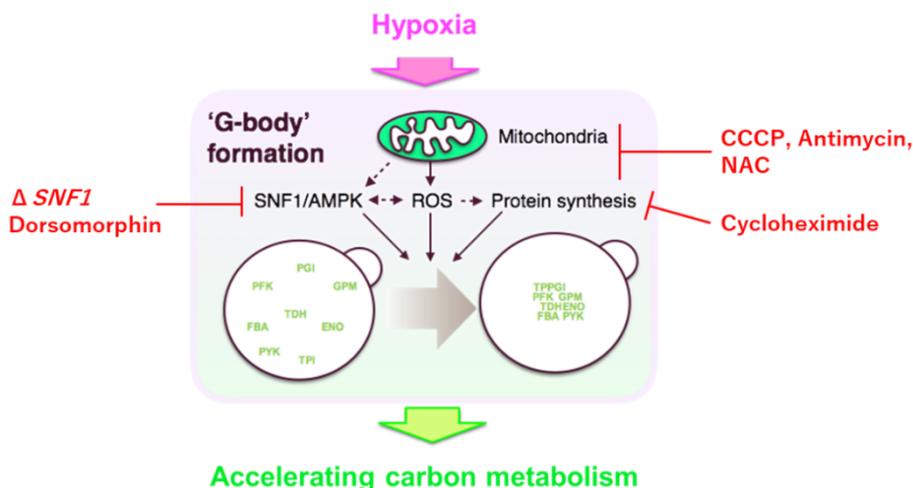


図3. これまでに明らかにしたG-body形成の制御機構

¹Miura et al. *Eukaryotic Cell* 2013;12(8):1106-1119.

²Jin et al. *Cell Reports* 2017;20(4):895-908.

今後の展望

G-body の形成は、NAD(P)H を産生する解糖系・核酸合成系の酵素群が集合体を形成することで、低酸素条件下で供給される解糖系の還元力をさらに集約して生み出すための仕組みとも言える。すなわち、任意の代謝系酵素の一群を G-body と共役させることで、還元型補酵素を消費する各種反応の効率化が期待できる。今後は G-body 形成による駆動される代謝調節機構の完全解明を目指すとともに、G-body 形成の分子機構を明らかにすることにより、G-body の人為的な制御とそれによる物質生産の可能性について検討したい。

謝辞

本研究は京都大学 大学院農学研究科 応用生命科学専攻 生体高分子化学研究室 (植田充美教授) において行われたものであり、植田教授ならびに研究の継続を支えてくださった関係諸氏に厚く御礼申し上げます。