



## 出芽酵母を用いたエンドサイトーシス経路の ライブセルイメージング

東京工科大学医療保健学部

十島 純子

(第13回 入澤彩記念女性生理学者奨励賞  
(入澤彩賞・中堅枠))



この度は入澤彩記念女性生理学者奨励賞を賜り、大変光栄に存じます。これまで研究を指導して頂きました先生方をはじめ、本賞の選考委員の先生方、そして生理学会の関係者の皆様に、この場をかりて厚く御礼申し上げます。

私はこれまで、出芽酵母をモデル生物として用い、細胞が細胞外の物質を細胞内へと取り込む機構である「エンドサイトーシス」について研究を行ってきました。エンドサイトーシスは、ホルモンや栄養物質の取り込み、シナプス小胞の細胞内への再取り込み、また免疫応答、細胞シグナルの制御、病原ウイルスの細胞への感染など様々な生理現象に関与しています。また、エンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれた物質は、リソソームへと輸送され分解を受けますが、一部はゴルジ体や細胞膜など異なる輸送経路に輸送されます。このため、この輸送システムの破綻は、がん、アルツハイマー病、免疫応答の異常など、様々な病気に関与しています。

私がポスドクとしてこの研究に取り組み始めた当時、エンドサイトーシス過程には被覆タンパク質であるクラスリンをはじめ多くのタンパク質が関わることは分かっていたのですが、其々のタンパク質の具体的な役割についてはあまりよく分かっていませんでした。そこで、私は出芽酵母の接合フェロモンである $\alpha$ -factorに蛍光分子を付加することにより、酵母のエンドサイトーシス過程をリアルタイムに追跡することができる新しい蛍光分

子マーカー（蛍光 $\alpha$ -factor）を作製しました。この蛍光 $\alpha$ -factorは、現在に至るまで出芽酵母の受容体依存的エンドサイトーシスの唯一のマーカーとして多くの研究に用いられています。この蛍光 $\alpha$ -factorを用いたイメージング解析により、エンドサイトーシスの積荷がクラスリン小胞と共にアクチン骨格依存的に細胞内へ取り込まれることを明らかにしました。また、取り込まれた小胞が最初に輸送される（当時はエンドソームと思っていた）区画が、クラスリン小胞の取り込まれるタイミングに合わせてエンドサイトーシス部位に向かって能動的に移動することを発見しました。この新しい現象についてはさらに解析を進め、最近の研究で、この区画がトランスゴルジ網内の特定領域に局在することを明らかにしました。興味深いことに、この区画にはエンドサイトーシス経路を経て細胞膜へトリサイクルされるタンパク質も局在することが分かり、この区画がエンドサイトーシス経路とトリサイクリング経路の選別を行っている可能性が示唆されました。現在は、この初期/選別区画がどのように形成・維持されるのか、またどの様にして選別が行われているのか、について研究を進めています。

エンドサイトーシス過程の分子機構については、哺乳類Eps15のホモログであるPan1というタンパク質の機能解析を中心に研究を行ってきました。Pan1はクラスリン小胞の形成に関わる因子で、アクチン重合促進機能があります。以前の研

究で, Pan1 がリン酸化されるとアクチンの重合機能は抑制されることを見出し, これがエンドサイトーシスの終了過程において重要であることを明らかにしました. また, Pan1 がクラスリン小胞とアクチン細胞骨格を繋ぐ役割を果たしていることも明らかにしました. 興味深いことに最近の研究で, ラパマイシン誘導型ヘテロ二量体化法を用いて Pan1p をペルオキシソーム上に異所的に局在化させたところ, 本来であれば細胞膜で起こるはずのクラスリン小胞形成の中～後期過程が, ペルオキシソーム上で再現されることを明らかにしました. これらの結果は, Pan1 がエンドサイトーシス進行のための鍵となる因子であることを示唆しています. 現在は, Pan1 自身がどのようにエンドサイトーシス部位にリクルートされるのか, さらにそもそもエンドサイトーシスが細胞膜のどこで, どのようにして開始されるのか, について研究を進めています.

最後になりましたが, 九州大学大学院博士課程在学中に, 研究のご指導をして下さった平野勝也

先生 (現・香川大学医学部教授) に深く御礼申し上げます. 今回の受賞を励みに, これまでの研究を更に深めていくと共に, 今後の生理学の発展や, 次世代の女性研究者の育成に少しでも貢献できるように努力したいと思います.

#### 略歴

1996年	九州大学医学部医学科 卒業
2002年	東北大学大学院医学系研究科博士課程 修了
2002-2006年	カリフォルニア大学バークレー校・分子生物学部 (ポストドクトラルフェロー)
2007-2011年	日本学術振興会特別研究員 (RPD)
2011-2013年	東京理科大学総合研究機構 (ポストドクトラルフェロー)
2013年	早稲田大学理工学術院 講師
2015年	東京工科大学・教養学環 教授
2016年	東京工科大学・医療保健学部 教授