

蛋白質の切断されない分泌シグナル

ヒトを含め多細胞動物では、個体の構築・維持のための細胞間コミュニケーションや細胞外環境造成が必要である。そのために、細胞は莫大な種類のタンパク質を、小胞体-ゴルジ装置という細胞内小器官を介して細胞外に分泌する。分泌タンパク質は、N末端に「分泌シグナルペプチド」と呼ばれる配列を持っている。シグナルペプチドは、細胞質のリボソームで最初に翻訳されるや否や、これを認識する分子群によって、小胞体の膜のチャンネル(穴)に挿入され、続いて合成されるタンパク質本体部分を通過させつつ、自身は切断、破棄される。シグナルペプチドは、疎水性アミノ酸に富む配列であり、これを高確率で予測できるプログラムがある。

私たちが研究の対象としている細胞増殖因子も、主に細胞の外で働くタンパク質であり、多くは上記の「常識的」な切断型シグナルペプチドを備えている。ところが、実験的には分泌されるのに、切断型シグナルペプチドを持たないタンパク質が少なくとも2種類あった。それは、FGF (fibroblast growth factor)-9と、FGF-16である。これらタンパク質をシグナルペプチド予測プログラムで解析すると、いずれも非分泌タンパク質であるとする

誤った結論が導かれる。面白いことに、これらタンパク質はいずれも、小胞体-ゴルジ装置を介した「常識的」な経路で分泌されることが、糖鎖修飾の存在や阻害剤を用いた実験などから分かった。そこでこれらのアミノ酸変異、部分欠失、リポーターキメラ体を作り、小胞体取り込みや細胞分泌を調べ、どの部分がシグナルとして機能しているのかを解析した。その結果、FGF-9とFGF-16の分泌のためには、いずれも、一次構造中央部分の疎水性領域(図オレンジ部分)と、N末端の両方が、「常識破り」な分泌シグナルを構成することが分かった。しかもN末端領域の疎水性は重要でなかった。これらのシグナル配列は、小胞体のチャンネルを通過する際にも切断されないという特徴を持つ。なぜ、これらタンパク質が特殊な分泌シグナルを持つのか、チャンネルまでの運搬と通過は異なる分子群に担われているのか、など、興味はつきない。これまでに全タンパク質のうちわずか4~5種類で明らかになったこのような非切断型分泌シグナルは、実はもっと沢山あるのかもしれない。分泌タンパク質予測の再試行など、今後のタンパク質の構造と機能の研究の進展が期待される。

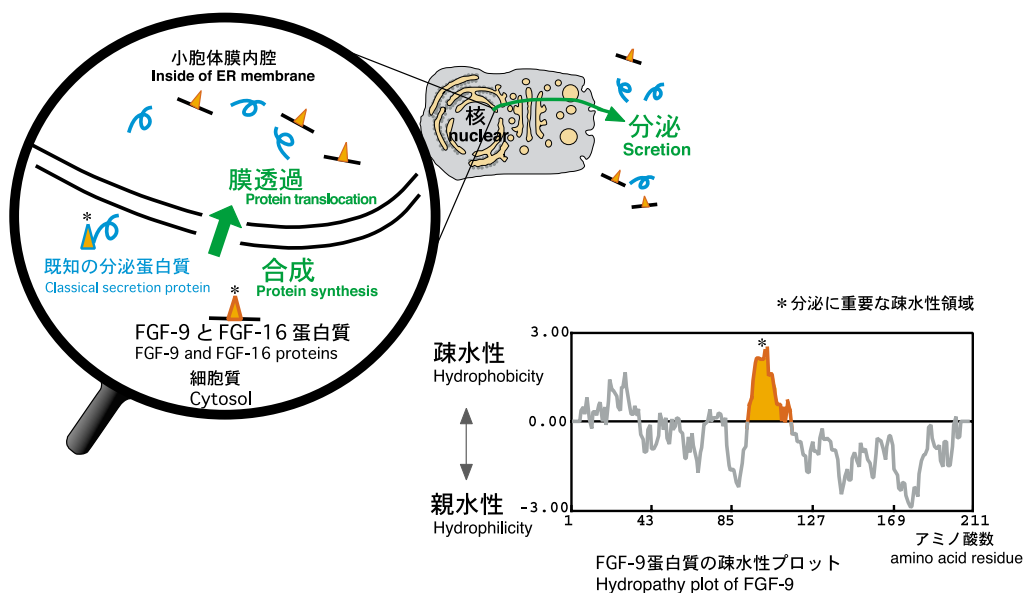


図 FGF-9とFGF-16蛋白質の特異な非切断型分泌シグナル

多くの既知の分泌蛋白質は、小胞体膜透過のときに分泌シグナルの切断を経て分泌される。これに対して、FGF-9やFGF-16蛋白質は、その中央に存在している疎水性領域(オレンジ)とN末端の両方が協調し、切断されない分泌シグナルとして働いて、分泌の第一段階である小胞体膜を透過し、内腔に輸送され、細胞外に分泌される。

関連情報

- K. Miyakawa, K. Hatsuzawa, T. Kurokawa, M. Asada, T. Kuroiwa, T. Imamura: J. Biol. Chem., vol. 274, 29352-29357 (1999).
- K. Miyakawa, T. Imamura: J. Biol. Chem., vol. 278, 35718-35724 (2003).



いまむら とおる
今村 亨
imamura-toru@aist.go.jp
年齢軸生命工学研究センター