



平成21年1月6日
千葉大学 大学院園芸学研究科

真核細胞誕生の謎を解くパラサイト・シグナルを発見

—ミトコンドリアと葉緑体が独自のシグナル分子（MP）で
核ゲノムと細胞の増殖を支配—

<研究成果の概要>

本学園芸学研究科の田中 寛 教授、小林 勇気 東京大学博士研究員、兼崎 友 東京大学研究員らの研究グループは、北海道大学 田中 歩 教授、立教大学 黒岩 常祥 教授らのグループと共同で、太古のバクテリアの子孫であるミトコンドリアや葉緑体（共生体）が、宿主細胞の核のDNA合成及び細胞増殖をコントロールしている新規の細胞内シグナル（パラサイト・シグナル）を発見しました。この成果は、従来の、核ゲノムがミトコンドリアや葉緑体を支配するという概念と逆の画期的な発見であり、米国科学アカデミー紀要（Proceedings of National Academy of Science, USA）に2009年1月5日の週に電子版で公開されます。

動物や植物の細胞内に見られるエネルギー工場であるミトコンドリアや光合成をおこなう葉緑体は、もとは別の生き物であったバクテリアが太古の昔に宿主細胞の中に入り込み、細胞内共生をおこない誕生したと考えられています。従ってミトコンドリアと葉緑体は、今でもバクテリアの名残のDNAを含み、細胞内で活発に分裂増殖を続け、全ての真核生命活動に欠かせない小器官として働いています。細胞が分裂し増える際に、細胞核がDNAの複製をおこない、核分裂（有糸分裂）により二つの娘細胞に正確に分配されると同様に、これら沢山のミトコンドリアや葉緑体もそれぞれDNA合成を行い、分裂増殖して、娘細胞に分配されます。

しかしながら、細胞の誕生と増殖に際して、共生体であるミトコンドリアや葉緑体のDNA合成が優位か、宿主である細胞核のDNA合成が優位であるかなど、それらの相互の制御（支配）関係は殆ど明らかではありませんでした。その理由として高等動物や植物細胞内には、細胞核が1個であるのに対して、ミトコンドリアや葉緑体は多数あり、しかもそれらがランダムに分裂増殖するので、解析が困難だったからです。

今回研究グループは、細胞誕生と進化の基本となる細胞核、ミトコンドリアと葉緑体ゲノムの相互作用を解析するために、真核細胞の生きた化石と言われる、細胞共生の宿主となった細胞核と、共生体であるミトコンドリアと葉緑体を各1個ずつ含む、原始真核生物（シゾン）^(注1)を用いて、それらのDNA合成の制御関係を詳しく調べました。その結果、細胞が増殖する際には、ミトコンドリアや葉緑体のDNA合成（ゲノムの複製）が起こらないと核ゲノムDNAの複製が起こらないことが分かりました。またその仕組みを追求し、ミ

トコンドリアと葉緑体がDNA複製を終えると、必ずMP(テトラピロール合成中間体)^(注2)を合成し、これが共生体からのシグナルとなって核ゲノムDNAの複製を誘導(支配)している、新たなシグナル伝達経路を突きとめました(図1)。この有様は、ミトコンドリアや葉緑体が、まるで寄生体(パラサイト)のように宿主細胞の増殖を支配していることを意味しています。そこで研究グループは、このシグナルを『パラサイト・シグナル』と名付けました。興味深いことに、このシグナルで発見したシグナル伝達経路は、タバコのような陸上植物にも見つかってきました。このことから、ミトコンドリアと葉緑体DNAの合成の終了、パラサイト・シグナルによる細胞核ゲノムDNA合成の誘導など一連のシグナル伝達経路は、全ての植物をはじめ多くの生物に存在する共通原理であると考えられます。

真核細胞の誕生の際、細菌の細胞共生によって誕生したミトコンドリアや葉緑体は多くの遺伝情報を核ゲノムに奪われることで自律性を失い、宿主の傀儡としてのみ増殖するものと考えられてきました(図2)。しかし宿主の核ゲノムも、支配しているはずのミトコンドリアや葉緑体からのパラサイト・シグナルを受けとらないと複製できません(図1)。このしくみは、それまで別々に生きてきた細菌が共生し、一つの真核細胞として進化するために重要な分子機構であったと考えることができます。この発見は今後、真核細胞の誕生や、増殖のしくみを理解するための鍵となるに違いありません。

ミトコンドリアが様々な状況で、動物細胞の細胞死(アポトーシス)に関わることは広く知られていますが、今回の発見により、ミトコンドリアが古代共生細菌の末裔として今でも核と対等に渡り合い、予想を越えて、細胞の増殖にまで深く関わる事が明らかにされたのです。夢物語と考えられてきた小説(映画)「パラサイト・イブ」の世界(ミトコンドリアが意思を持ち、宿主の人間の支配を企てる^(注3))が、少し現実味を帯びてきたのかもしれません。

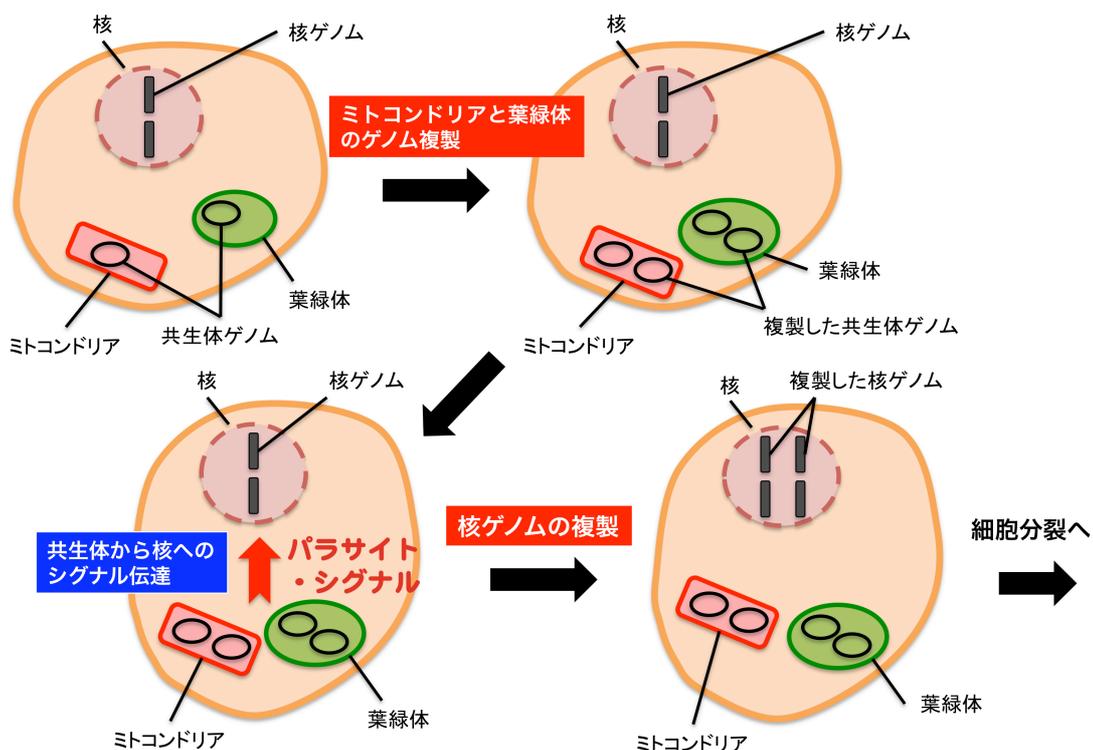


図1：パラサイト・シグナルによる核ゲノム複製のコントロール

植物細胞の増殖が始まると、まずミトコンドリアと葉緑体がゲノムを複製します。この出来事はパラサイト・シグナル（MP）を介して核に伝えられ、核ゲノムの複製を引き起こします。ミトコンドリアと葉緑体でゲノムが複製されないと、シグナルが伝わらないために核ゲノムの複製は起こりません。

*本成果の一部は、文部科学省科学研究費補助金 学術創成研究費（16GS0304）によって得られました。

<研究の背景と経緯>

生物の体は細胞からできていますが、これら細胞は核を持たない原核細胞と、核を持つ真核細胞とに分類されます。原核細胞には大腸菌や納豆菌などのバクテリアや、極限環境から多く見つかる古細菌が含まれるのに対し、ヒト、動物、植物、菌類などは全て真核細胞から成り立ちます。真核細胞の中には、核、ミトコンドリア、葉緑体、ゴルジ体など、様々な細胞内小器官（オルガネラ）と呼ばれる構造体が見つかります。このうち、酸素呼吸によりエネルギーを生産するミトコンドリアと、植物において光合成を行う葉緑体とは、それぞれ十億年以上前にバクテリアが真核細胞の中に入り込み、細胞内共生を続けた長い時間の間に、ついに細胞の一部であるミトコンドリアや葉緑体になったものだと考えられています（図2）。

細胞は生長した後に、細胞分裂によって増殖していきます。これと同様に、真核細胞の中のミトコンドリアや葉緑体も細胞のように生長し、分裂して細胞の中で増えていきます。また、ミトコンドリアや葉緑体の中には、核ゲノムとは独立した固有のDNAが存在するのですが、これらは分裂の前に複製し、分裂した娘オルガネラの中へと分配されていきます。このような性質は、まるで今でもミトコンドリアや葉緑体が祖先バクテリアと変わっていないかのように思わせるものです。

他方、ミトコンドリアや葉緑体のゲノムとバクテリアのゲノムを比較してみると、ミトコンドリアや葉緑体のゲノムにコードされる遺伝子の数は非常に少ないことが判っています。普通のバクテリアのゲノムには数千の遺伝子がありますが、ミトコンドリアや葉緑体のゲノムには数十から多くとも二百程度の遺伝子しかありません。これは、バクテリアの持っていた遺伝子の多くが細胞共生の後、核ゲノムに移動してしまった（奪われてしまった）結果だと考えられています。そして、遺伝子の場所が核に移動してしまった後も、それら遺伝子にコードされたタンパク質は細胞質からミトコンドリアや葉緑体内に輸送され、オルガネラの機能を支え続けているのです。しかし、多くの遺伝子の場所がミトコンドリアや葉緑体から核に移った結果、その機能の多くは核に依存するようになりました。そして、ミトコンドリアや葉緑体は核の言うままに支配され、祖先のバクテリアの自律性は今では殆ど失われたと考えられています。

現在の多くの真核細胞では、ミトコンドリアや葉緑体は細胞あたり複数個が存在し、バクテリアの様に分裂して増えていきます。しかしこのミトコンドリアと葉緑体の増殖が、細胞の増殖周期とどのような関係にあるのかは、これまで余り理解されてきませんでした。研究グループは、このような謎を解くには、細胞共生の成立当初からの変化ができるだけ少ない原始的な真核細胞を研究するのが良いと考え、生きた化石ともいえる藻類「シゾン」を材料として研究を行いました。シゾン細胞には細胞核の他、ミトコンドリアと葉緑体が一個ずつだけしか含まれていません。細胞共生に由来し、それぞれDNAを含むミトコンド

リアや葉緑体の増殖が、細胞の増殖とどのような関係にあるのかを解析するために、シズンはこのような性質から最適な材料と考えられるのです。

シズン細胞には細胞核、ミトコンドリア、葉緑体が一個ずつ含まれています。シズン細胞が増殖を開始するには光が必要ですが、光が細胞にあたるとまず、ミトコンドリアと葉緑体のゲノムが複製し、その後に核ゲノムの複製が起こります。前述のように普通の真核細胞では、ミトコンドリアや葉緑体のゲノムの複製は、細胞周期の特定の時期に起こるとは考えられていません。原始的なシズン細胞でのみ、どうしてこのような現象が観察されるのでしょうか。研究グループは、バクテリアの細胞共生によりミトコンドリアや葉緑体が進化したのであれば、原始的なシズンで観察される現象こそが基本であり、そこから長い進化の間にしくみが変わっていったのだと考えました。そして、まずシズンでミトコンドリア、葉緑体、核の関係を明らかにし、その結果を他の真核細胞と比較するという作戦で研究を進めることにしました。

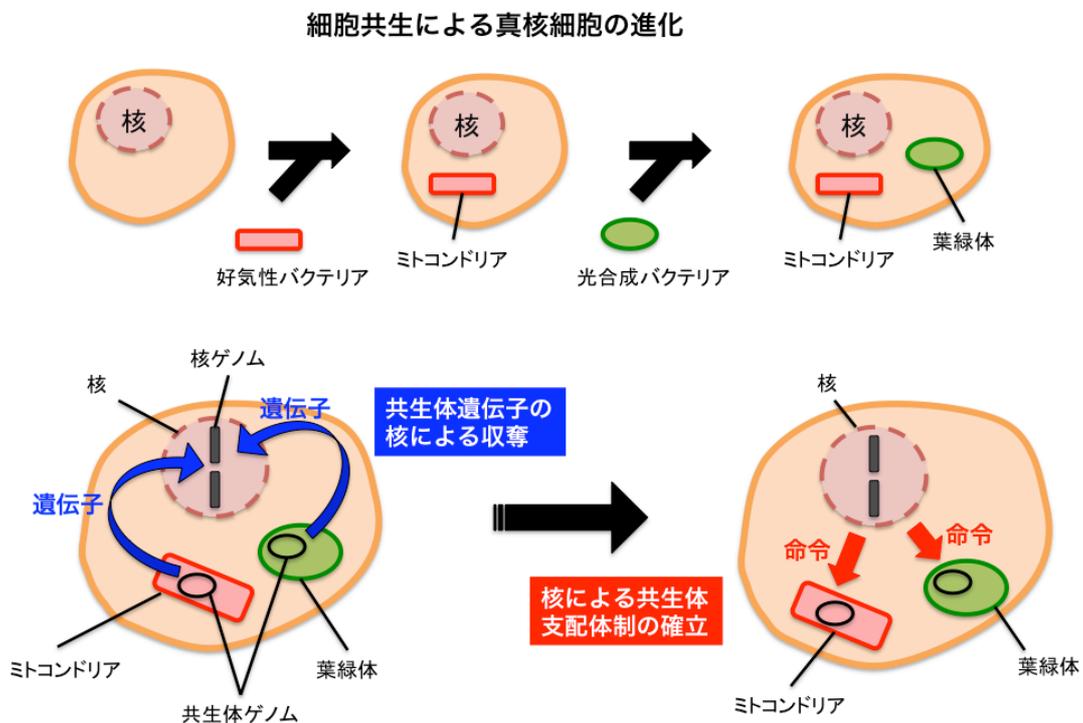


図2：真核生物の進化における細胞共生と共生体の支配

真核生物は好気性バクテリアの共生によりミトコンドリアを、光合成バクテリアの共生により葉緑体を獲得して進化してきました。共生関係に入った後、ミトコンドリアや葉緑体のゲノム遺伝子の多くは核に移行し、共生体はバクテリアとしての自律性を失っていきます。このようにして、宿主細胞、あるいは細胞核による共生体の支配が確立したものだと考えられてきました。今回の研究成果は、このような一方的な支配の図式を覆すものです。

< 研究の内容 >

酵母や動物細胞では、細胞増殖の開始にはサイクリン依存タンパク質リン酸化酵素 (CDK) の活性化が重要であることが知られています。そこで今回研究グループは、特異的な阻害剤によりCDKを阻害した状態でシゾン細胞に光をあて、細胞増殖開始への影響について調べました。その結果、CDKを阻害してもミトコンドリアと葉緑体ゲノムの複製は阻害されず、核ゲノムの複製のみが阻害を受けました。また、ミトコンドリアと葉緑体ゲノムの複製を特異的な薬剤で阻害すると、今度はCDKの活性化が同時に阻害されてしまいました。これにより、光があたることでミトコンドリアと葉緑体ゲノムの複製が誘導され、これが何らかのシグナル伝達系を介してCDKを活性化し、その結果として核ゲノムの複製が誘導されるという図式が明らかになりました。

ミトコンドリアや葉緑体のゲノム複製と核ゲノムの複製は、細胞の中で別々の場所で起こる出来事です。では、ミトコンドリアと葉緑体のゲノム合成が起こったことが、どのように核内にあるCDKの活性化を引き起こすのでしょうか。今回の研究でグループは、ミトコンドリアと葉緑体の中で合成されるテトラピロール分子の一種が、ミトコンドリアや葉緑体ゲノムの複製を核に伝えるシグナルの実体であることを突き止めました。シゾン細胞を暗所に置くと、細胞の増殖は全く起こりません。しかし暗所に置いたまま、テトラピロール合成の中間体であるMP (マグネシウムプロトポルフィリン9) を培地中に添加すると、ミトコンドリアや葉緑体のゲノム複製を介さずに、いきなり核ゲノムの複製が誘導されたのです。さらに通常の細胞周期の中でも、ミトコンドリアと葉緑体のゲノムが複製されると、実際にMPが細胞内に蓄積していました。従って、MPは細胞内で実際に、ミトコンドリアや葉緑体から核への細胞内シグナル伝達物質として、核ゲノムの複製を誘導するパラサイト・シグナルであると考えることができました (図1)。

ミトコンドリアと葉緑体は、それぞれ呼吸と光合成を介して細胞内のエネルギー生産に関わっています。これらの過程にはヘム、クロロフィルのようなテトラピロール類が必要ですが、これらの物質はミトコンドリアや葉緑体の生理状況を反映しつつ、ミトコンドリアや葉緑体の中で合成されます。このようなテトラピロールの性質は、ミトコンドリアや葉緑体から核へのパラサイト・シグナルとしての役割に適切なものと考えられます。

研究グループはさらに、シゾンで見つかったこのようなシグナル伝達系が、高等植物でも同様に働いているかを調べました。タバコの根の組織に由来する培養細胞BY-2では、ミトコンドリアや葉緑体のゲノム複製は、細胞周期の特定の時期に起こる訳ではありません。しかし、特異的な薬剤を培地中に加えることでミトコンドリアと葉緑体ゲノムの複製を阻害してやると、シゾンの場合と同様に核ゲノムの複製が阻害されました。ここで、培地中にさらにMPを添加すると、これもシゾンの結果と同様に核ゲノムの複製が誘導されました。従って、パラサイト・シグナルによるシグナル伝達系は、原始的な藻類から種子植物まで、植物に普遍的な細胞制御機構と考えることができました。

これまで、細胞周期とミトコンドリアや葉緑体ゲノムの複製時期との間には、普通の植物では明確な関連は見いだされてきませんでした。確かに、細胞核の複製周期を中心に考えると、ミトコンドリアや葉緑体のゲノムは気ままに複製しているようにしか見えません。これは、核が共生体を操っているという従来の見方をする限り、当然の結論です。しかし、ミトコンドリアや葉緑体の立場から見直したところ、共生体がパラサイトのように

核ゲノムを操るという逆の構図が見えてきました。このような発想の転換には、シズンのような原始的な細胞を用いることが非常に助けになったと研究グループは考えています。

<今後の展開>

今回の研究では、ミトコンドリアと葉緑体をもつ植物細胞が材料として用いられ、これらミトコンドリアと葉緑体がパラサイト・シグナルを介して、細胞の増殖制御に大きな役割を果たしていることが明らかになりました。このような知見は、植物の生長制御を通じて農業生産性の向上や、品種改良などに役立つことが考えられます。他方、ヒトや動物、菌類などの細胞は葉緑体を持たず、細胞共生に由来するミトコンドリアのみを持っていますが、これら細胞の増殖におけるミトコンドリアの役割については余り理解されていません。葉緑体を持たない真核細胞においても、共生に由来するミトコンドリアからのシグナル伝達系が細胞増殖を制御することがあれば、この研究の成果は医学生物学分野においても今後重要な意味を持つ可能性があります。

<掲載論文名および著者名>

'Tetrapyrrole signal as a cell cycle coordinator from organelle to nuclear DNA replication in plant cells'

(植物の細胞周期におけるオルガネラDNA複製と核DNA複製のタイミングはテトラピロールシグナルにより調整されている)

Proceedings of National Academy of Science, USA

Online Early Edition (<http://www.pnas.org/pabbyrecent.shtml>)

Yuki Kobayashi, Yu Kanasaki, Ayumi Tanaka, Haruko Kuroiwa, Tsuneyoshi Kuroiwa, and Kan Tanaka

(小林 勇気、兼崎 友、田中 歩、黒岩 晴子、黒岩 常祥、田中 寛)

本件に関するお問い合わせ先
田中 寛 (タナカ カン) 教授
千葉大学 大学院園芸学研究科 微生物工学研究室
〒271-8510 松戸市松戸 648
Tel/Fax : 047-308-8866
E-mail : kntanaka@faculty.chiba-u.jp

<用語解説>

注1) シゾン

シゾン（学名 *Cyanidioschyzon merolae*）はイタリアの温泉で見つかった単細胞性の紅藻（海苔の仲間）で、東京大学（現・立教大学）の黒岩常祥教授らにより、葉緑体やミトコンドリアなどオルガネラの分裂装置研究に最適な、もっとも単純な構造をもつ真核細胞として紹介された。真核生物として初めて100%の核ゲノムが決定されるなど、モデル植物、モデル真核生物としての基盤情報の整備が進んでおり、真核生物の初期進化や基盤的な制御機構の解明に向けた研究が開始されている。

注2) MP（テトラピロール生合成中間体）

ヘムやクロロフィル（葉緑素）はそれぞれ呼吸や光合成の機能に重要な生体物質であり、4個のピロール環がつながった構造からテトラピロールと呼ばれている。真核細胞では、これらテトラピロールは複雑な生合成経路により、ミトコンドリアや葉緑体の中で合成される。本研究でシグナル伝達物質として同定されたMPは、このテトラピロール合成の途中で作られる化合物の一つ（マグネシウムプロトポルフィリン9）であり、このような物質を総称してテトラピロール生合成中間体と呼んでいる。

注3) パラサイト・イブ

1995年に発表された瀬名秀明氏のバイオホラー小説。日本ホラー小説大賞受賞。1997年には同名で映画化された。ある生物学者が、事故で亡くなった妻の肝細胞を培養していた。その細胞のミトコンドリアが人間に対して反乱を起こし、暴走を始めるというストーリーで人気を博した。タイトルは、細胞共生により進化したミトコンドリアが、宿主を支配するパラサイトとしての性質を隠し持つという意味をもつ。