



平成 29 年 1 月 11 日

報道機関 各位

東北大学大学院生命科学研究科

## オートファジーによる筋細胞再構成機構の発見

－昆虫の変態期に見られるオートファジーの新たな機能－

### 【発表のポイント】

- ショウジョウバエの筋細胞（筋肉を構成する細胞）がオートファジー\*<sup>1</sup>により大規模に作り替えられる現象を発見。
- 筋細胞でオートファジーを抑制すると、異常な形態の筋細胞となり、筋細胞の機能が失われる。
- オートファゴソームとリソソームとの融合に関わる新分子として小胞輸送に関わる低分子量 G タンパク質の一種である Rab2 を同定。
- オートファジーの新たな機能を明らかにしただけでなく、生理的に重要である筋細胞再構成の理解に向けた解析モデルを提供すると期待。

### 【研究内容】

東北大学大学院生命科学研究科の藤田尚信助教・福田光則教授らは、東京大学、カリフォルニア大学サンディエゴ校との共同研究により、ショウジョウバエの筋細胞（筋肉を構成する細胞）がオートファジー\*<sup>1</sup>により大規模に作り替えられる現象を発見しました。

筋細胞は力を発生させるために高度に分化した細胞であり、筋原繊維や T 管\*<sup>2</sup>などの特殊な細胞内構造を持ちます。運動や加齢などの様々な要因により、筋細胞は常に傷害を受けており、傷害を受けた際には T 管などの膜構造体も壊して作り直され、構造体が再構成されることによって、細胞の恒常性が保たれています。しかしながら、機能を保持したまま筋細胞を試験管内で培養することが困難なため、T 管を含めた筋細胞内の構造体が再構成される仕組みは、これまで十分に解明されていませんでした。そこで研究グループは、筋細胞の構造

が幅広い生物種で保存されていることに着目し、ヒトと同様に高度に分化した構造を持つショウジョウバエの筋細胞をモデル系に用いて解析を行いました。その結果、ショウジョウバエの変態期に腹部の筋細胞が完全に壊された後に再形成される新たな現象を発見しました（図1）。また、ヒトの遺伝性筋疾患である筋細管ミオパシーの原因遺伝子をショウジョウバエの筋細胞で欠損させると、筋細胞の再構成に異常が見られることから、生物の進化の過程を経ながらも、幅広い生物種で保存されている筋細胞再構成の仕組みの存在が示唆されます。遺伝学的な解析から、筋細胞の再構成に関わる遺伝子として、オートファジー経路（図2）に関わる一群の遺伝子が同定され、さらに、オートファゴソームとリソソームとの融合に関わる新分子として小胞輸送に関わる低分子量Gタンパク質の一種であるRab2を同定しました。筋細胞でRab2の働きを抑制すると、筋細胞内にオートファゴソームが異常に蓄積し（図3）、筋細胞の機能が失われました。本成果は、オートファジーがショウジョウバエの変態期に細胞死以外の機能を持つことを示した初めての報告です。また、これまで解析の立ち後れているヒトを含む高等動物の筋細胞再構成の理解に向けて、良い解析モデルを提供すると期待されます。

本研究成果は、国際的オープンアクセス科学雑誌「eLife」（電子版）に掲載されました（2017年1月8日付）。

※本研究は、文部科学研究費補助金、上原生命科学財団研究奨励金、上原生命科学財団海外留学助成金、日本学術振興会研究助成金、及び米国心臓協会の支援を受けて行われました。

## 【用語説明】

### \* 1 オートファジー

細胞小器官や細胞質成分を膜構造で包み込み（オートファゴソーム）、リソソームへと運び分解する細胞内大規模分解経路（図2）。2016年のノーベル医学生理学賞の対象となった。

### \* 2 T管

筋細胞内に張り巡らされている細胞膜と連続した網目状の膜構造体。運動神経から細胞表面へ伝えられた刺激を筋小胞体（筋細胞に特殊化した小胞体）へ伝え、興奮と筋繊維の収縮を効率良く引き起こすのに重要な役割を果たす。

【図】

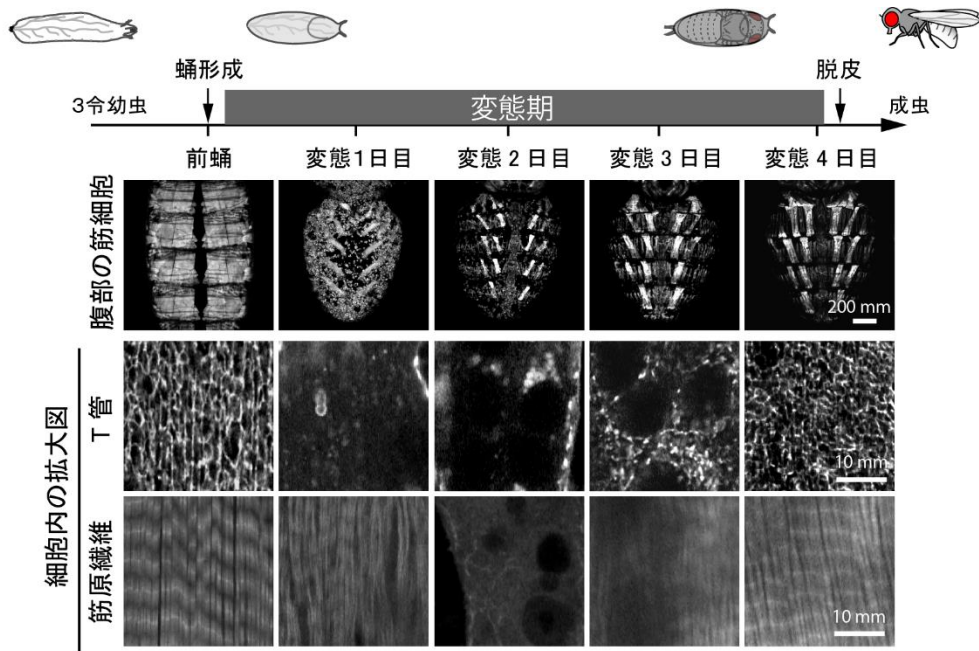


図 1. ショウジョウバエ変態期に見られる筋細胞の再構成

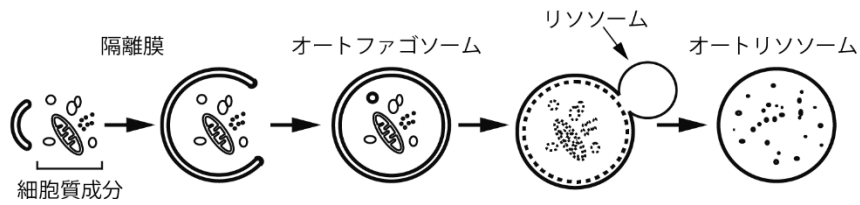


図 2. オートファジーの模式図

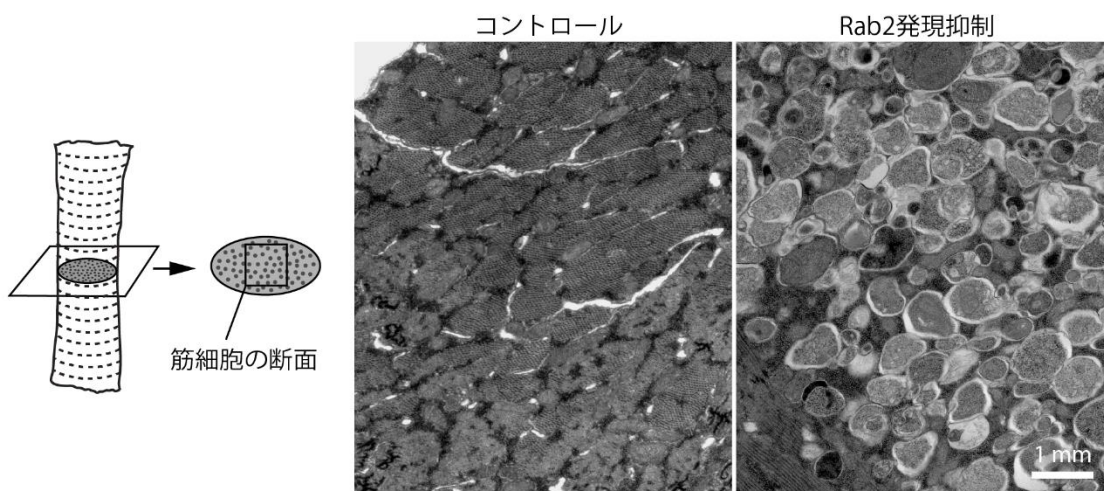


図 3. 筋細胞断面の電子顕微鏡像

コントロールでは筋原繊維の断面 (小さな黒い点) や T 管 (白い線状の構造) が多く見られるのに対し、Rab2 の発現を抑制した筋細胞では筋原繊維や T 管が失われ、多数のオートファゴソームが見られる。

**【論文題目】**

題目： Genetic screen in *Drosophila* muscle identifies autophagy-mediated T-tubule remodeling and a Rab2 role in autophagy

著者： Fujita N, Huang W, Lin TH, Groulx JF, Jean S, Kuchitsu Y, Koyama-Honda I, Mizushima N, Fukuda M, and Kiger AA

雑誌： eLife (doi: <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.23367>)

お問い合わせ先

(研究に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科

担当 藤田 尚信 (ふじた なおのぶ)

電話番号：022-795-3641

Eメール：naonobu.fujita.b8@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科広報室

担当 高橋 さやか (たかはし さやか)

電話番号：022-217-6193

Eメール：lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp