

報道機関 各位

熊本大学

体細胞に多能性を獲得させているのは
「リボソーム」であることが判明

(概要)

熊本大学大学院生命科学研究部 神経分化学分野の太田訓正准教授、伊藤尚文特任助教と、産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門加藤 薫 主任研究員、創薬基盤研究部門木田 泰之 研究グループ長らは、細胞質内に存在するリボソームに体細胞を多能性細胞に変える機能（初期化機能）があることを明らかにしました。

本グループはこれまでに、ヒト皮膚細胞が乳酸菌を取り込むと多能性を獲得することを論文発表 (Ohta et al., PLOS ONE e51866, 2012) していました。今回の発見は、乳酸菌を取り込んだ時の初期化物質が、タンパク質合成装置として知られているリボソームであることを世界で初めて明らかにするものです。本研究の成果は、Natureグループのオープンアクセス誌「Scientific Reports」で平成30年1月26日英国時間10時（日本時間：1月26日（金）19時）に公開されました。

※本研究は、文部科学省科学研究費補助金（基盤研究（B））、挑戦的萌芽研究）、日本医療開発研究機構AMED-CREST、公益財団法人山田科学振興財団、コスモバイオ株式会社、公益財団法人発酵研究所の支援を受けました。

(論文)

タイトル：

Ribosome Incorporation into Somatic Cells Promotes Lineage Transdifferentiation towards Multipotency

著者：

Naofumi Ito^{1, 2}, Kaoru Katoh³, Hiroko Kushige⁴, Yutaka Saito⁵, Terumasa Umemoto⁶, Yu Matsuzaki⁶, Hiroshi Kiyonari⁷, Daiki Kobayashi⁸, Minami Soga⁹, Takumi Era⁹, Norie Araki⁸, Yasuhide Furuta⁷, Toshio Suda^{6, 10}, Yasuyuki Kida⁴, and Kunimasa Ohta^{1, 2, 11, 12*} (*責任著者)

所属：¹熊本大学大学院生命科学研究部 神経分化学分野、²熊本大学博士課程教育リーディングプログラム「グローバルな健康生命科学パイオニア養成プログラムHIGO」、³産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門、⁴産業技術総合研究所創薬基盤研究部門、⁵産業技術総合研究所人工知能研究センター、⁶熊本大学国際先端医学研究機構、⁷理化学研究所多細胞システム研究センター、⁸熊本大学大学院生命科学研究部 腫瘍医学分野、⁹熊本大学発生医学研究所幹細胞誘導分野、¹⁰シンガポール国立大学がん科学研究所、¹¹熊本大学国際先端研究拠点、¹²日本医療開発研究機構AMED-CREST恒常性領域

雑誌：Scientific Reports、平成30年1月26日に掲載

URL: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-20057-1>

DOI: 10.1038/s41598-018-20057-1

(説明)

古くから「脊椎動物の細胞分化を終えた皮膚細胞や神経細胞は、他の細胞種に分化転換しない」と言われてきましたが、**2012年ノーベル生理学・医学賞を受賞した核移植実験**（ジョン・ガードン卿）や**iPS細胞の樹立**（山中伸弥教授）により、最終分化を終えた細胞にも分化の可能性が残されていることが明らかにされました。しかしながら、**iPS細胞は4つの山中因子(Oct3/4、Sox2、Klf4、c-Myc)**を細胞に強制発現させて、人工的に作製された多能性細胞であり、私たちの身体には存在しません。

我々のグループでは、生きた乳酸菌 (*Lactobacillus acidophilus*) をヒト皮膚細胞に取り込ませ、神経細胞や軟骨細胞に分化誘導させることに成功しました (Ohta et al., PLOS ONE e51866, 2012)。真核生物は約20億年前に誕生したとされていますが、この研究は、その誕生を説明した「細胞内共生説」にヒントを得ています。「細胞内共生説」は、真核生物の細胞は細菌の感染によりミトコンドリアなどの細胞内小器官を獲得したという説です。この細胞内共生説では、細菌と宿主細胞間における遺伝子のやりとりが注目されていますが、同時に真正細菌由来の細胞内物質が宿主細胞の細胞質内に放出されます。我々は、**細胞は絶えず様々な細菌の感染に晒され、その細胞内物質を細胞質や核内に取り込むことで、多様な性質を有する細胞を進化させてきたと仮定して**いました。

本研究では、ヒト皮膚細胞にリボソームを取り込ませると新たな細胞の塊を形成することを確認し、乳酸菌由来の初期化物質がリボソームであることを世界に先駆けて発見しました。リボソームは、ほとんど全ての生物の細胞内に存在し、**RNA情報からタンパク質を合成する細胞小器官**です。その構造は、大小2つのサブユニットから構成され、**50種類以上のタンパク質と少なくとも3種類のRNA**からなる複合体です。また、乳酸菌由来のリボソーム

に限らず、酵母やヒト細胞由来のリボソームでも同様の初期化活性を持つこともわかりました。

リボソームを構成する個々のタンパク質は、多種多様な機能を有することが知られています (Assev & Boni, 2011)。例えば、リボソームタンパク (L38) の遺伝子欠損マウスでは、肋骨が1本多くなる現象が報告されています (Kondrashov et al., 2011)。つまり、リボソームを構成するタンパク質の中に、細胞の初期化に関わるタンパク質が存在することが予想されます。

さらに、本研究ではリボソームによる初期化された細胞は、細胞増殖が停止することも明らかにしました。リボソームによる初期化細胞作製法をがん細胞に応用することで、がん細胞の増殖を停止して、そのがん特性を転換できることが期待できます。将来的にはリボソームによる安心・安全な抗がん剤を開発できるよう研究を進めていきます。以上の研究結果は、細胞内在性リボソームによる細胞初期化現象が、単純な単細胞生物から複雑な多細胞生物への進化を担ったことを示唆するもので、生物種を超えた発生・進化学に大きなインパクトを与えることが期待できます。

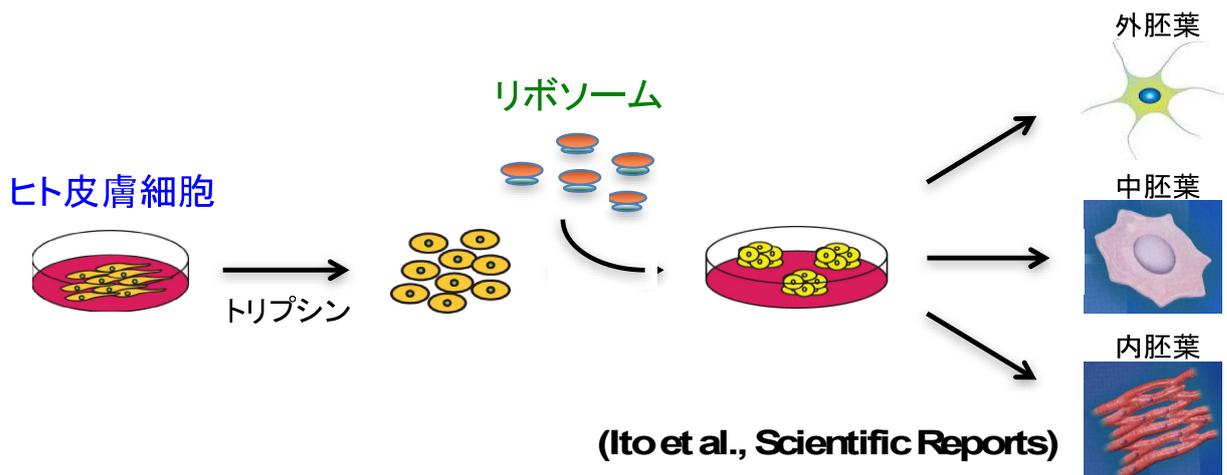


図1 研究の概要図

トリプシン処理をすると、エンドサイトシスと呼ばれる細胞が外部の物質を取り込む活性が増加します。ヒト皮膚細胞をトリプシン処理しリボソームを添加すると、細胞塊が形成されます。この細胞塊を細胞分化誘導液で培養すると三胚葉由来の細胞、すなわち多細胞生物由来の細胞へと分化します。

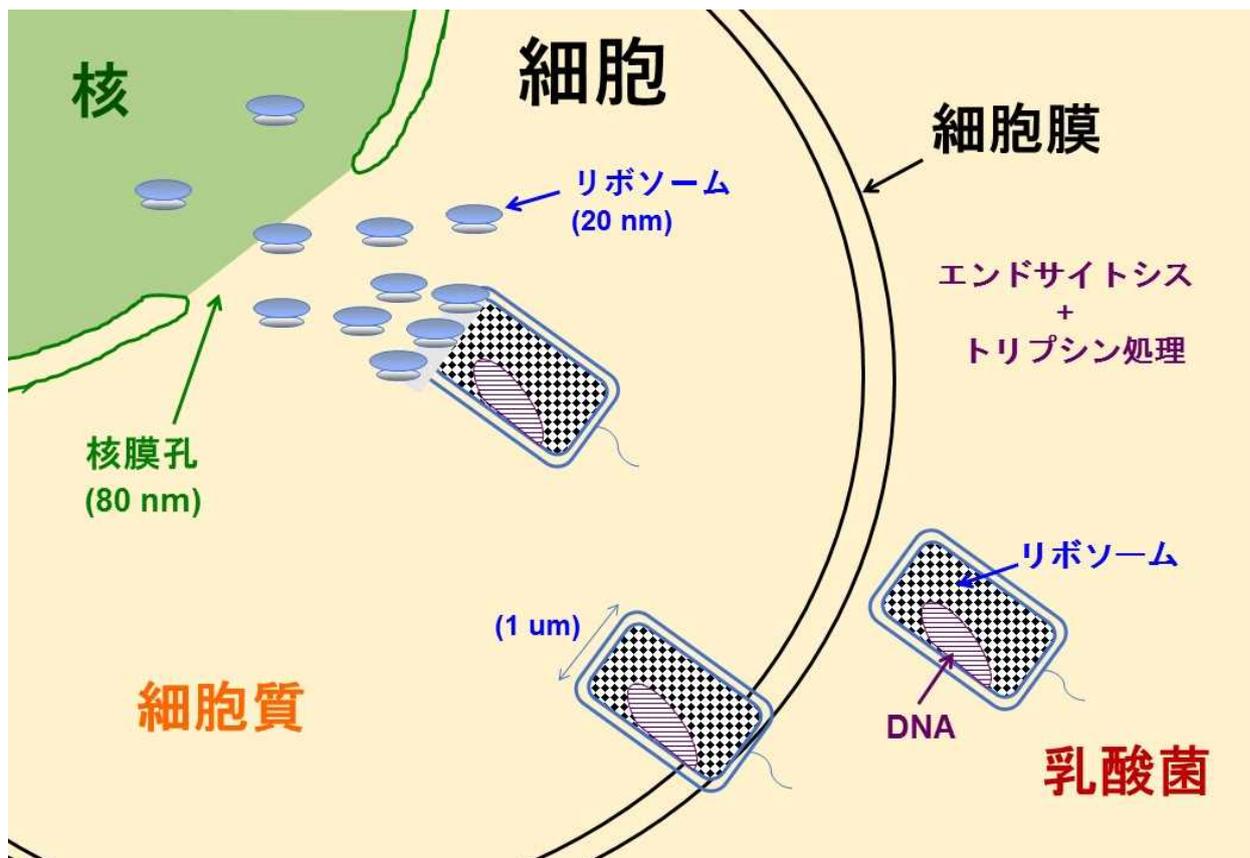


図2 今までの研究成果のまとめ

一般的に、感染能力がない乳酸菌のような細菌は、細胞内に取り込まれることはないと思われてきました。トリプシン処理後のヒト皮膚細胞に、細胞外から生きた乳酸菌を加えると、外膜で包み込むようにして中に取り込むエンドサイトシス効果により乳酸菌が細胞質内に取り込まれ、細胞壁が分解された後、乳酸菌の菌体内からリボソームが放出されることが考えられます。リボソームは、細胞質内に留まるものもあれば、核膜孔を通して核内に取り込まれるものもありました。メカニズムは今後の課題ですが、取り込まれたリボソームが宿主細胞を初期化し、多能性を付与することが示唆されました。

【お問い合わせ先】

熊本大学 大学院生命科学研究部 神経分
化学分野

担当：太田訓正

電話：096-373-5293

e-mail：ohta9203@gpo.kumamoto-u.ac.jp