

脂肪が“寿命”を決める 細胞性粘菌の一生の長さは脂肪蓄積遺伝子によって制御されている

研究成果のポイント

1. 細胞性粘菌は単細胞アメーバとして増殖しますが、飢餓状態に置かれると多細胞化し、胞子と柄からなる子実体と呼ばれる構造を形成して休眠します。その細胞性粘菌において、ヒトの細胞にもある、脂肪の蓄積を増加させる遺伝子を破壊し、脂肪を蓄積しにくくしたところ細胞の増殖が活発になり、粘菌の生活環が早く終了して休眠構造を早くとるようになることを発見しました。
2. 逆に、この遺伝子を過剰に発現させて脂肪を蓄積しやすくすると、細胞の増殖は抑えられ、休眠構造をとるまでに長い時間がかかることも確認しました。
3. これらの発見から、細胞性粘菌のような最も原始的な多細胞体においても、脂肪の蓄積が一生の長さの決定に深く関わっていることが初めて明らかになりました。
4. 細胞性粘菌は遺伝の仕組みを研究するモデル生物として注目されています。今回の発見はヒトにも存在する遺伝子の新たな機能を解明したものであり、今後、ヒトの細胞における脂肪消費を促進する機構の解明やその薬剤の開発に繋がることが期待されます。

国立大学法人筑波大学（以下「筑波大学」という）生命環境系桑山秀一准教授の研究グループは大阪大学大学院理学研究科上田昌宏教授との共同研究で、脂肪の蓄積が細胞性粘菌^{*1}の一生の長さを決める重要な要因になっていることを発見しました。

土壌アメーバである細胞性粘菌は単細胞として増殖しますが、飢餓状態に置かれると細胞同士が集合して多細胞化し、胞子とそれを支える柄からなる子実体と呼ばれる構造を形成します（図1）。この地球上で最も原始的な多細胞生物である細胞性粘菌が自然界で生き残っていくためには、できるだけ早く増殖・多細胞化して子実体になることが重要です。

今回の研究では、細胞内の脂肪蓄積に関わる遺伝子（RabGAP^{*2}）を破壊すると、増殖が早くなり、さらに多細胞化における子実体形成が早められることがわかりました（図2）。つまり一生の時間が短くなり細胞性粘菌の世代更新の促進にとって有利に働くことがわかりました。逆に、この遺伝子が過剰に働くようにすると増殖は遅くなり、多細胞化もゆっくりと進行することもわかりました。

これらの結果は、脂肪の蓄積が細胞性粘菌という最も原始的な多細胞体において一生の長さを決める重要な因子であることを初めて示したものです。また今回の発見は、細胞には脂肪を蓄積しないでエネルギーとして素早く利用する機構が存在することを意味しており、今後、この機構の詳細な解析はヒトにおける脂肪消費を促進する機構の解明や脂肪消費を促進する薬剤の開発にとって重要な知見をもたらすことが期待されます。

本研究は、オンライン誌 PLOS ONE で 12 月 11 日（米国東部時間）に公開されます。

研究の背景

体内における過度な脂肪の蓄積は、成人病に関わる様々な害をもたらし、結局は寿命を縮めてしまう最も大きな要因のひとつです。脂肪の蓄積に関わる遺伝子は、細胞性粘菌アメーバのような下等な多細胞生物体においても保存されています。細胞性粘菌は微生物であり、土壌中で単細胞アメーバとして増殖しますが、飢餓状態に置かれると多細胞化して孢子とそれを支える柄からなる子実体と呼ばれる構造を形成します。細胞性粘菌の一生の長さは実験室条件下では一定ですが、今回はその一生の長さが脂肪蓄積に関連する遺伝子により制御されていることが分かりました。

研究内容と成果

ヒトや線虫において存在する RabGAP という遺伝子は脂肪の蓄積に関連する遺伝子で、この遺伝子が機能しなくなると脂肪の蓄積が抑えられることが知られています。細胞性粘菌アメーバに存在する同じ遺伝子を破壊し、脂肪が細胞内に蓄積しにくくすると、細胞の増殖が早くなり、なおかつ飢餓状態において子実体の形成が早くなりました。逆に同遺伝子を過剰に発現させて脂肪の蓄積が起こりやすくと、細胞の増殖が抑えられ、子実体の形成も遅くなることが分かりました。これらの結果は、脂肪を溜め込まずにエネルギーとして利用しやすくすることにより、細胞が活発に増殖し、子実体形成も早く終了して細胞性粘菌の世代更新にとって有利に働くことを意味しています。これらの研究結果により、細胞性粘菌のような最も下等な多細胞生物においても脂肪の蓄積がその一生の長さに大きな影響を与えること、多細胞体の一生の長さは脂肪の蓄積の影響を受ける性質が進化のかなり早い段階で獲得されていたことが示唆されました。

今後の展開

今回、細胞性粘菌のような下等な多細胞生物の一生の長さにも脂肪の蓄積が大きく関連していることがわかりました。ただし、なぜ脂肪の蓄積を抑えると細胞の増殖が活発になったり、子実体形成が早く終了するのかという疑問が残されています。また、細胞は、脂肪を蓄積できない状態になると脂肪をエネルギーとして素早く利用する機構を備えていることを、今回の研究結果は示唆しています。今後、この機構の詳細な解析をすることで、ヒトの細胞における脂肪消費を促進する機構の解明や脂肪消費を促進する薬剤の開発にとって重要な知見がもたらされることが期待されます。

参考図

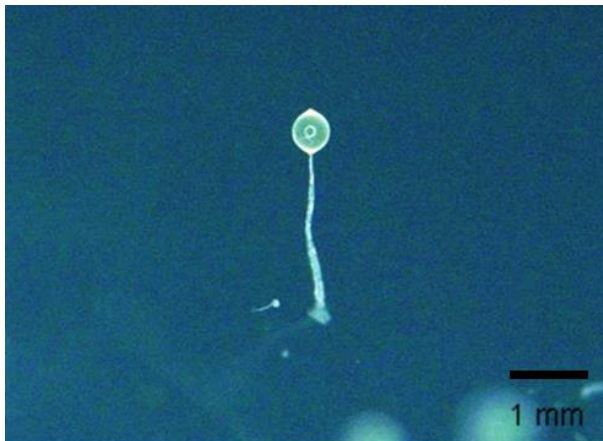


図1 細胞性粘菌野生株が形成する子実体

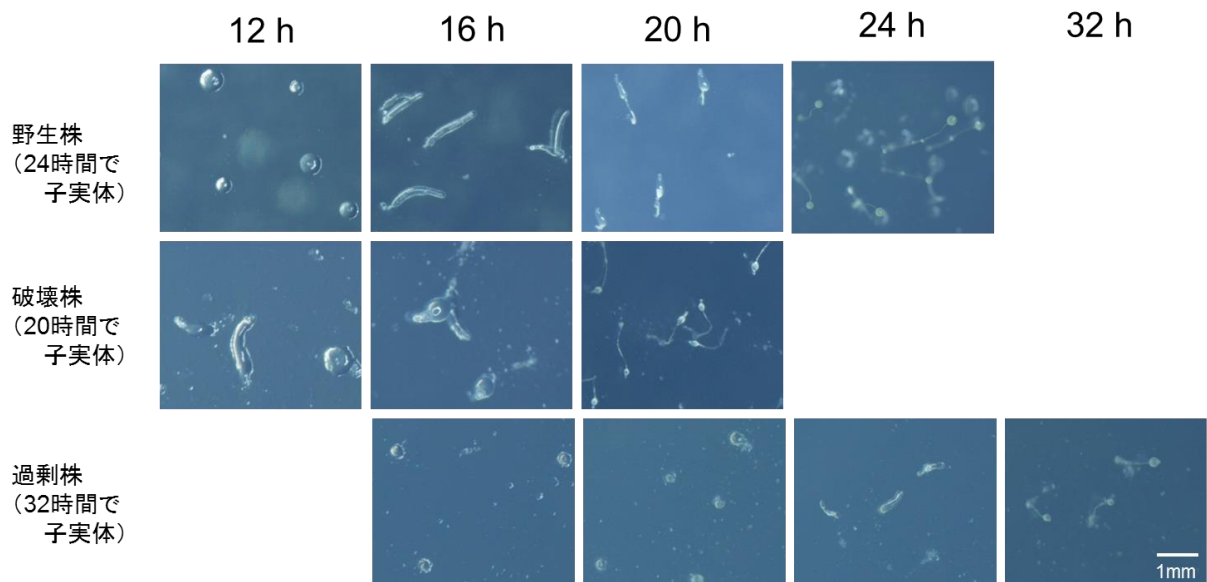


図2 脂肪蓄積遺伝子の破壊株では早く子実体になり、過剰株では遅く子実体になる

用語解説

* 1 細胞性粘菌

土壤中に生息する真核単細胞アメーバであるが、飢餓状態に置かれると、細胞分化・多細胞化し子実体と呼ばれる孢子塊を柄で支える構造を形成する。遺伝子操作や培養が容易なことからモデル生物として活用されている。

* 2 RabGAP

細胞内輸送に関わる低分子 G タンパク質 Rab を抑制する遺伝子であり、この遺伝子が機能しなくなると細胞内輸送が促進される。

掲載論文

“ A RabGAP Regulates Life-Cycle Duration via Trimeric G-protein Cascades in *Dictyostelium discoideum*. ”

論文題名（和訳）： RabGAPは3量体型Gタンパク質を介して細胞性粘菌のライフサイクル時間を制御する。

著者： *桑山 秀一（筑波大学）、宮永 之寛（大阪大学）、漆原 秀子（筑波大学）、上田 昌宏（大阪大学） *責任著者

発行日： PLOS ONE, 2013年12月11日午後5時（米国東部時間）

問い合わせ先

桑山 秀一（くわやま ひでかず）

筑波大学生命環境系・准教授