

構が存在するなかで、これらの機構によるターンオーバーを回避するミトコンドリアのLLPs (mitochondrial LLPs: mitoLLPs)の存在は予想外である。mitoLLPsはどのような特徴や機能をもつタンパク質なのであろうか。

最近、Bomba-Warczakらは安定同位体¹⁵Nでマウス組織を4か月間代謝標識後、質量分析ベースのプロテオミクス解析を行い、脳や心臓といった分裂終了細胞を含む組織にのみmitoLLPsが存在することを明らかにした (Bomba-Warczak E, et al: J Cell Biol, 220: e202005193, 2021)。大脳皮質において同定された203個のmitoLLPsのうち50.3%はミトコンドリア内膜に局在し、多くはMICOS複合体やミトコンドリア

呼吸鎖複合体など、クリステ関連タンパク質であった。また、Krishnaらは、SAILAC (stable isotope amino acid labeling)で標識された筋管細胞において、呼吸鎖複合体の中核をなすタンパク質は長寿命であり、特に複合体同士が会合したスーパーコンプレックス中においてはこの傾向が顕著であることを示した (Krishna S, et al: Dev Cell, 56: 2952-2965, 2021)。さらに、機能未知の複合体IV構成タンパク質COX7CがmitoLLPsであったことに着目しその機能を調べたところ、呼吸鎖複合体間の会合を司ることを明らかにした。重要なことに、この系でCOX7C mRNAを枯渇させてもCOX7Cそのものや呼吸鎖複合体の機能は何日も維持されたことか

ら、mitoLLPsは転写/翻訳機能が低下する細胞ストレス下でも複合体を維持し、細胞の劣化を防ぐ役割をはたしているのではないかと考えられる。

分裂終了細胞では加齢に伴いミトコンドリアタンパク質の転写が低下することから、mitoLLPsと加齢との間に関連がある可能性も指摘されている。mitoLLPsがタンパク質のターンオーバーを回避する機構やその破綻の有無を解明することは、老化やミトコンドリア病の克服の一助となるのではないだろうか。

(東京大学大学院工学系研究科
杜 羽丹, 平林佑介)

DOI:10.18958/6977-00004-0000057-00

トピックス

最新技術で見直される 膵島内のPP細胞の役割

膵 島は膵臓全体の体積の約1~2%程度の内分泌細胞集塊である。膵島は、主にインスリンを産生するβ細胞、グルカゴンを産生するα細胞、ソマトスタチンを産生するδ細胞、pancreatic polypeptide (PP)を産生するPP細胞 (別称: γ細胞)によって構成されている。PPの膵外分泌を抑制する作用はよく知られているが、他の膵内分泌細胞に対してどのような役割を果たしているのかはよくわかっていなかった。その理由の一つとして、PPはpeptide YY (PYY)やneuropeptide Y (NPY)と高い相同性を示し、PPファミ

リーとよばれ、PP特異的な抗体がなかったことがあげられる。2019年に群馬大学の藤谷と士夫氏らがPP特異的なモノクローナル抗体の作成を報告したことでPP細胞の解析が容易になった。そのような背景のもと、2021年になり異なるlineage tracingモデルによってPP細胞の役割に関する2つの報告がされたので紹介する (Perez-Frances M, et al: Nat Commun, 12: 4458, 2021 / Fukaishi T, et al: Diabetologia, 64: 2803-2816, 2021)。

Peres-Frances氏らはTet-Onシステムを用いて、*Ppy-rtTA*; *TetO*

-Cre; *R26-stop-YFP*マウス (*Ppy-rtTA*マウス)を作成した。*Ppy-rtTA*マウスではドキシサイクリン投与中に*Ppy*プロモーターが活性化した細胞は永続的にYFPで標識される。α細胞の20%程度、δ細胞の10%程度、β細胞は数%がYFP陽性であり、*Ppy*遺伝子はPP細胞以外の内分泌細胞においても過去に発現していたことがわかった。さらに興味深いことに前述のPP特異的抗体を用いると、一部のα細胞・β細胞・δ細胞ではPPタンパク質も陽性で、過去の遺伝子発現のみならずいま現在も、膵内分泌細胞の一部では2種類のホルモンを同時産生していることが示された。これまでに著明な膵β細胞の傷害時には、αやδ細胞がβ細胞に分化転換すること

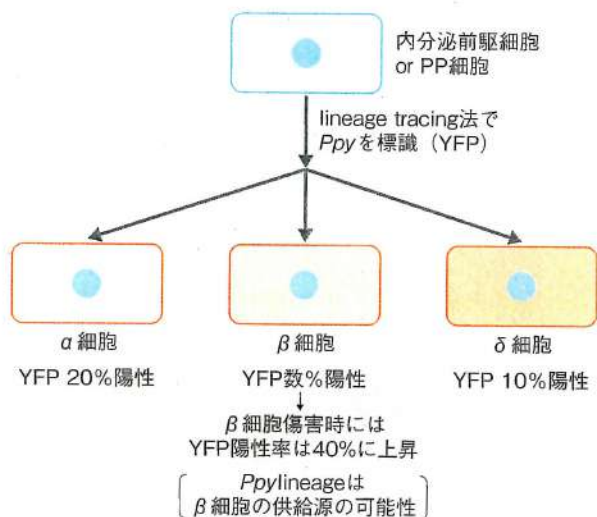


図2 膵島内PP産生細胞の分化転換

PPの発現履歴をYFPで標識した細胞の一部は α ・ β ・ δ 細胞に分化し、膵 β 細胞傷害時には膵 β 細胞のYFP陽性率は約40%まで上昇した。

が示されている。そこで著者らはPP細胞も分化転換するかの検討を行い、再生後の膵 β 細胞のうち約40%がYFP陽性であることを見出し、YFP陽性細胞が膵 β 細胞の再生に深く関与していることを示した(図2)。

同時期に深石貴大氏・藤谷与士夫氏は*Ppy*遺伝子のexon2にCreをノックインした*Ppy-Cre*ノックインマウス(*Ppy-CreKI*マウス)を作成し、解析を行った。異なるアプローチで作成された*Ppy-CreKI*マウスにおいて

も、すべての膵内分泌細胞でYFP陽性細胞が存在することが確認された。また、*Ppy*遺伝子下流に細胞毒を発現するモデルでは、PP細胞だけでなく、 α 細胞や δ 細胞が70~80%、 β 細胞が20%減少することが示された。さらに深石氏は*MIP-GFP;Ppy-Cre;Rosa26-tdTomato*マウスを作成した。本マウスは過去の*Ppy*遺伝子発現をtdTomatoで標識しながら、現在のインスリン産生をGFPで識別できる。scRNA-seq解析ではYFP陽性の膵 β 細胞の40%で、

既知のPP細胞特異的な膜表面タンパク質Tspan8の発現を認め、YFP陰性の膵 β 細胞では*Tspan8*を全く認めないことから、*Tspan8*が*Ppy*由来の膵 β 細胞のマーカーであることを見出した。また、YFP陽性の β 細胞では、インスリン分泌に重要なGLUT2の発現やカルシウムイオンの流入が低下していることから、*Ppy*由来の β 細胞はインスリン分泌能が低く、内分泌細胞としては未熟な細胞である可能性が示唆された。

近年インスリン分泌能が低く、他の膵内分泌細胞と分化転換を行っているvirgin β 細胞など、 β 細胞のなかにも性質の異なる細胞集塊がいることが明らかになり、話題をよんでいる(van der Meulen T, et al: *Cell Metab*, 25: 911-926, 2017)。今回紹介したこれらの報告は、膵島内の分化転換への知見を深め、将来的な再生医療実現のために重要だと考えられる。

(徳島大学 先端酵素学研究所
糖尿病臨床・研究開発センター/
たまき青空病院
糖尿病・内分泌 内科
田蔭基行)

DOI:10.18958/6977-00004-0000044-00

トピックス

がん発生の新たなメカニズムの発見 悪性黒色腫(メラノーマ)をモデルとして

がんは近年40年間、日本において死亡原因の第一位である。一部の細胞が暴徒化するこ

とで発生すると考えられているがんの重要なメカニズムの一つとして、遺伝子変異があげられる。し

かし、遺伝子変異だけでは説明のつかないがんも数多く存在し、「がん戦争」に勝ち抜くためには、敵