



生命科学 研究科は

今

2023
Vol.17

東北大学大学院 生命科学研究科

Graduate School of Life Sciences,
TOHOKU UNIVERSITY



東北大学大学院 生命科学研究科

紙面の制約から、ここにお知らせしたのは
生命科学研究所に関するほんの一部の情報です。
詳しくは生命科学研究科ホームページ
<https://www.lifesci.tohoku.ac.jp/>をご覧ください。
2023年4月発行



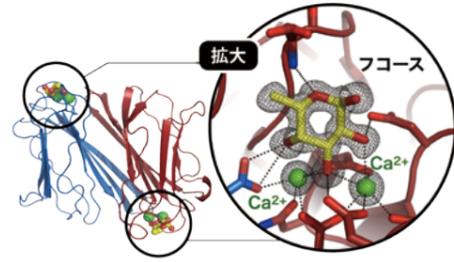
東北大学「生命科学教育研究支援基金」へ
ご協力をお願い
[https://www.lifesci.tohoku.ac.jp/
outline/donation/](https://www.lifesci.tohoku.ac.jp/outline/donation/)



研究トピック

海綿から見つかった造血サイトカイン様の新規タンパク質ThCの作用機構を解明 骨髄増殖性腫瘍の発症メカニズム解明に期待

血小板は血液の素である造血幹細胞から分化してつくられますが、トロンボポエチン(TPO)というタンパク質がトロンボポエチン受容体(TPO受容体)に結合することがその引き金になります。海洋生物の海綿からTPO受容体に結合して造血を活性化する新たなタンパク質トロンボコルチン(ThC)が発見されました。海の生物が産生するタンパク質ThCがヒトの造血幹細胞のTPO受容体に結合して分化を誘導することはとても不思議で、その機構は謎に包まれていました。本研究ではThCの詳細な立体構造を明らかにし、さらにThCがどのようにしてTPO受容体に結合して分化を誘導するのかを明らかにしました。本研究の成果はTPO受容体の異常な活性化により引き起こされる血液がんの発症メカニズムの解明につながると期待されます。

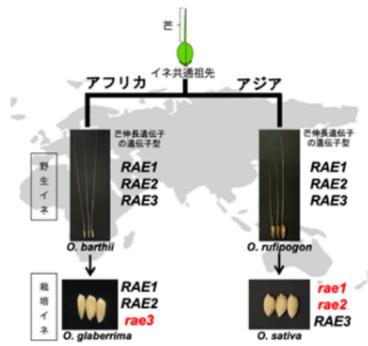


フコースに結合したThCの立体構造

Watari H. et al. (2022) A marine sponge-derived lectin reveals hidden pathway for thrombopoietin receptor activation. Nature Communications
DOI: 10.1038/s41467-022-34921-2

アフリカの栽培イネが芒(のぎ)を失った理由 アジアとアフリカで異なる遺伝子の選抜が起きたことを解明

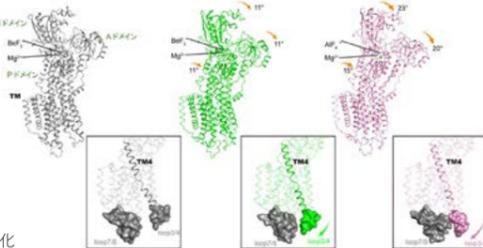
イネをはじめとする単子葉植物は、種子先端に「芒(のぎ)」と呼ばれる突起状の器官を持ちます。しかし、芒は人間が種子を扱う上では邪魔な存在として、イネ栽培化の過程で除去されてきました。イネには2種の栽培種*Oryza sativa*と*O. glaberrima*が存在し、それぞれアジアとアフリカで栽培化されました。これまでにアジアイネである*O. sativa*においては芒消失の原因となった遺伝子変異が同定されていましたが、アフリカイネ*O. glaberrima*については不明でした。本研究では、*RAE3*と名付けたE3ユビキチンリガーゼ遺伝子に変異が入ることにより*O. glaberrima*が芒を失ったことを明らかにしました。また*RAE3*はアジアイネの芒消失の原因とは異なる遺伝子であり、アジアとアフリカで独立にイネ栽培化が起きたことを示す証拠となりました。



Bessho-Uehara K. et al. (2023) *REGULATOR OF AWN ELONGATION 3*, an E3 ubiquitin ligase, is responsible for loss of awns during African rice domestication. Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: 10.1073/pnas.2207105120
アフリカでは*RAE3*単独、アジアでは*RAE1*と*RAE2*の2遺伝子の機能欠損型が選抜されることにより芒を喪失した。

膜ポンプによる膜輸送機構の普遍的概念の提唱 クライオ電子顕微鏡によるヒト由来カルシウムポンプの 新たな反応中間状態の同定と構造決定

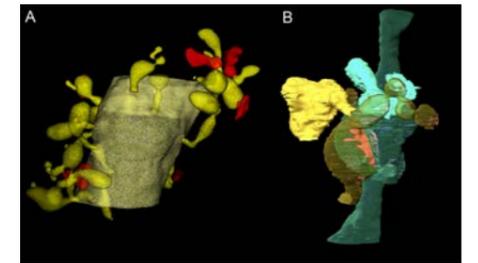
小胞体は、生体内で重要な機能を担うカルシウムを貯蔵する細胞内小器官です。SERCA2bはATP依存的に小胞体にカルシウムを取り込む膜局在型カルシウムポンプです。しかし、これまでは一部の反応中間状態の構造しか決定されておらず、メカニズムの詳細も不明でした。本研究では、SERCA2bの新たな反応中間状態の高分解能構造を、クライオ電子顕微鏡単粒子解析を用いて決定しました。詳細な構造解析の結果、SERCA2bの各反応中間状態には複数のコンフォメーションが存在し、それぞれの間で互いに構造をオーバーラップさせながら反応中間状態の間を遷移するという新たなメカニズムを発見しました。このメカニズムはSERCA2bに限らず、他の膜ポンプや酵素においても普遍的に働いている可能性が考えられます。



Zhang Y. et al. (2022) Multiple sub-state structures of SERCA2b reveal conformational overlap at transition steps during the catalytic cycle. Cell Reports
DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111760
クライオ電子顕微鏡単粒子解析により明らかとなった、リン酸基の解離に伴うSERCA2bの構造変化

シナプスを食べて憶える グリア細胞による神経細胞の微細構造の貪食が記憶を支える

記憶の形成は、脳神経細胞間のシナプス伝達が強くなる、もしくは、新たなシナプス接続が形成されることで作られると考えがちですが、むしろ、不要なシナプスでの信号伝達が弱くなる、もしくは、シナプス接続そのものが除去されることで、効果的な適応学習が成立することもあります。超回路脳機能分野の森澤陽介研究員(研究時、日本学術振興会特別研究員PD)、松井広教授らのグループは、シナプスを含む神経細胞の一部を、小脳バグマンガリア細胞が断片的に食べる(貪食する)ことで、不要な神経接続を弱め、記憶の定着を促進することを示しました。記憶におけるグリア細胞貪食を理解することで、記憶力促進や認知症治療などに役立つ可能性が期待されます。

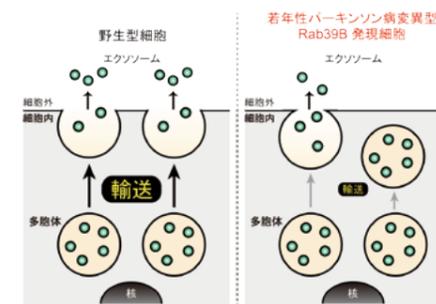


グリア細胞による貪食を捉えたシナプス構造(シナプス前部:水色、後部:黄色)の3次元電子顕微鏡画像

Morizawa YM. et al. (2022) Synaptic pruning through glial synapse engulfment during motor learning. Nature Neuroscience, 25, 1458-1469.
DOI: 10.1038/s41593-022-01184-5

エクソソームの細胞内輸送機構を解明 パーキンソン病の新たな治療薬開発への応用に期待

細胞から分泌される微細な小胞であるエクソソームは、さまざまな生理活性物質を含み、神経変性疾患やガンなどに関与することが知られています。今回我々は、エクソソームを細胞膜方向へ輸送する機構として、若年性パーキンソン病の原因遺伝子の一



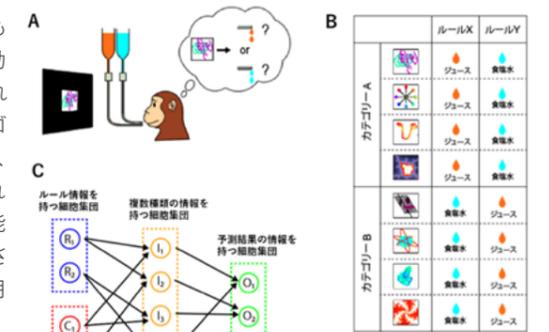
つとして知られるRab39Bを含むタンパク質複合体を発見しました。また、変異型Rab39Bを発現する細胞では、実際にエクソソーム分泌能が低下していることも見出しました。今後、本研究成果が、Rab39Bとエクソソーム分泌に着目したパーキンソン病の新たな治療薬開発へと応用されることが期待されます。

Matsui T. et al. (2022) Rab39 and its effector UACA regulate basolateral exosome release from polarized epithelial cells. Cell Reports 39: 110875.
DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110875

野生型細胞と疾患型Rab39B変異体を発現した細胞におけるエクソソーム輸送機構の違い

論理的思考を支える脳のはたらきとその神経回路を解明

私たちは日常生活において、過去の経験や現在手に入る情報をもとにした論理的な推論を行うことによって将来を予測し、判断・行動をしています。そのような思考過程は脳によってどのように実現されているのでしょうか。本研究では、サルを使った動物実験でカテゴリー情報を用いた論理的な思考過程に関する神経活動を発見し、その理論モデルを構築することで脳内において論理的思考が行われるメカニズムを解明しました。これらの成果は人間の高次な認知機能のさらなる理解や、論理的思考を不得意とするような病態の理解、さらに、論理的思考を可能とする人工知能の開発にもつながることが期待されます。



Hosokawa T. et al. (2022) Monkey prefrontal single-unit activity reflecting category-based logical thinking process and its neural network model. Journal of Neuroscience
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2286-21.2022

A サルはコンピュータスクリーンに映し出された抽象図形から、ジュースと食塩水のいずれが吹き出し口から出てくるかを予測する。B カテゴリー、ルール、結果(ジュースか、食塩水か)の論理的関係性。C 神経活動の解析から前頭連合野には「カテゴリー情報」「ルール情報」「予測結果」「それら複数の情報」を持つ4つの神経集団があることが分かった。このうち「複数の情報を持つ神経集団」が論理的な思考を主に行っていると考え、これら4つの神経集団をフィードフォワード回路でつなぎ、論理的なニューラルネットワークモデルを構築した。