

リン酸濃度は健康に重要！

細胞からの排出機構で大学院生が新発見

— リン酸排出機構は脳の難病や卵巣がん、慢性腎臓病と関連 —

概要

甲南大学大学院自然科学研究科の駒村灯智さん、甲南大学理工学部生物学科・統合ニューロバイオロジー研究所の武田鋼二郎教授らの研究グループは、京都大学大学院生命科学研究所附属放射線生物研究センターの研究グループ（松本智裕教授、高堂将広研究員）との共同研究で、細胞からリン酸を排出する新たなタンパク質（リン酸排出因子）を発見しました。

生命にとってリン酸は欠くことのできない必須の栄養素ですが、反面、多すぎるリン酸は害となり、疾病を引き起こすことが知られています。したがって、細胞内のリン酸濃度を適切に保つためにリン酸の取り込みと排出のバランスが重要です。リン酸排出機構については、これまでにヒトを含む真核生物（核をもつグループ）で、リン酸排出因子として、Xpr1 が唯一同定されていました。Xpr1 以外にもリン酸排出を担う因子が存在し、重要な働きを担っていることが予想されていましたが、未同定でした。

本研究では、扱いやすいモデル真核生物である酵母*1を用いることで、真核生物で初めて、Xpr1 以外のリン酸排出促進因子 Shp2 を発見しました。Xpr1 は「特発性基底核石灰化症*2」という難病の原因遺伝子として知られ、また、卵巣がんや血中のリン酸濃度（慢性腎臓病に影響）にも関与することで医学的に注目されていますが、Shp2 が発見されたことで、これら疾病への関与が今後医学的に重要なポイントとなります。

また、Shp2 は、老化等に関与するポリアミン*3という物質の排出に関わるタンパク質と共通の祖先に由来する（相同性がある）ことも判明しました。そのため、細胞内のリン酸制御、リン酸排出とポリアミンが関係する可能性が示唆されました。

この成果は米国生化学・分子生物学会の学術誌である Journal of Biological Chemistry (電子版) に 12月9日づけで公開されました。



公開された論文への
QRコード

【本研究成果のポイント】

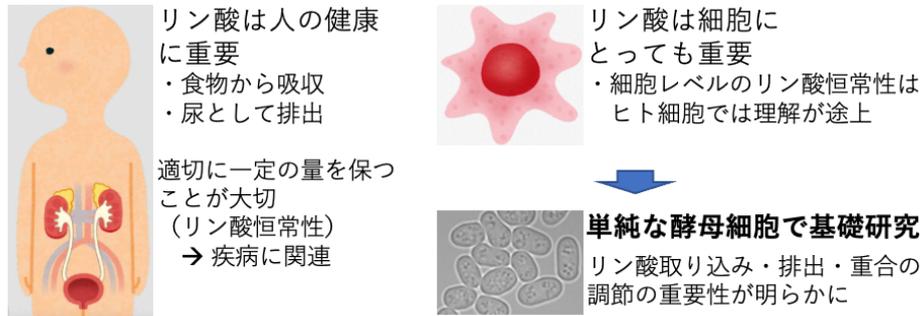
- リン酸排出の異常はヒトの難病の原因となり注目されており、唯一知られたリン酸排出因子 Xpr1 に依存しない新規リン酸排出促進因子 Shp2 を真核生物で初めて発見した。
- Shp2 は高リン酸濃度環境への細胞適応に貢献する。
- Shp2 はポリアミン排出因子と高い相同性があり、ポリアミンとリン酸排出の潜在的な関連性が初めて示唆された。

1. 研究の背景

リン酸はDNA、RNA や細胞膜の構成成分として、生物のエネルギー代謝の中心（エネルギー通貨 ATP）として、また、細胞内の数多くの生化学反応に関わることから、生物にとって極めて重要な物質です。そのため、リン酸は少なすぎても多すぎても不都合であり、個体レベルでも細胞レベルでも、一定の適切な量を維持する（恒常性の維持）必要があります。ヒトにおいて、リン酸の恒常性の乱れは様々な疾病を引き起こします（図1）。

近年、細胞レベルのリン酸恒常性におけるリン酸排出の重要性が次第に明らかになってきました。ヒトをふくむ真核生物においては、リン酸排出を担うタンパク質としてXpr1が唯一知られています。ヒトにおいてXpr1は、大脳基底核にカルシウム等が異常に沈着（石灰化）する難病「特発性基底核石灰化症」の原因遺伝子であり、またファンコーニ症候群、卵巣がん、血中リン酸濃度（慢性腎臓病に関連）へのXpr1の関与が報告されています。

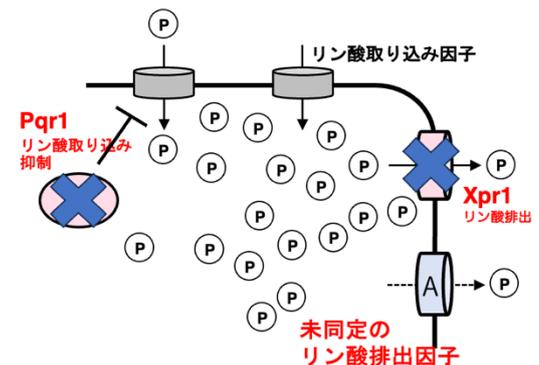
しかしながら、リン酸排出機構の全容が解明されたわけではありません。例えば、Xpr1はリン酸排出総量の6割程度を担いますが、残りを担うリン酸排出因子は未発見でした。リン酸排出と健康との関わりを考えれば、このような未知のリン酸排出因子を同定することは非常に重要です。



(図1) リン酸恒常性は重要だが未解明な部分も多い

2. 研究成果

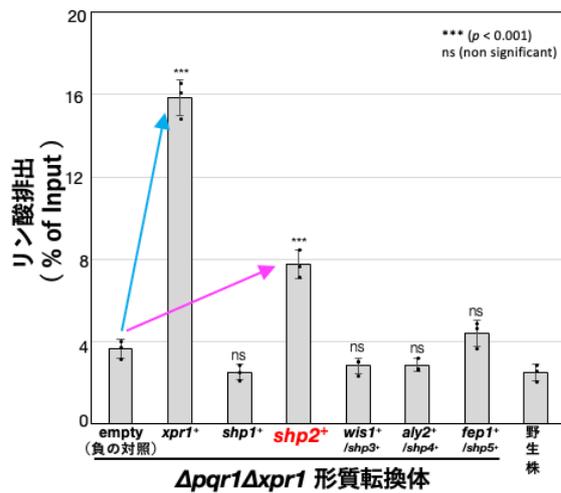
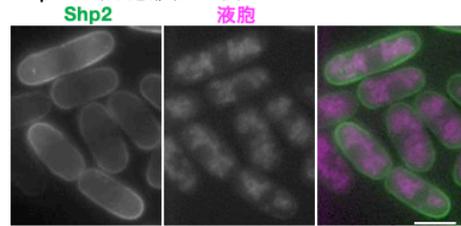
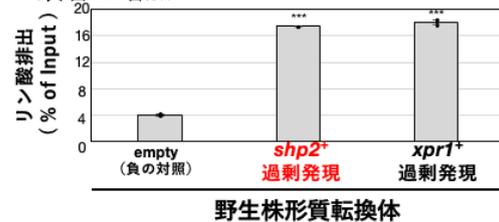
武田グループは、扱いやすい単細胞真核生物である分裂酵母をモデルとして、細胞レベルのリン酸恒常性機構の解明に取り組んできました。これまで、菌類において、初めてXpr1依存的なリン酸排出活性を捉えることに成功しました。また、Xpr1依存的なリン酸排出が分裂酵母の生存に必須となる実験条件を見出しました (Takado et al., JBC, 2023)。具体的には、細胞へのリン酸取り込みを抑制するPqr1というタンパク質とXpr1の両方が欠失した変異株 (*Δpqr1Δxpr1*) では、細胞内にリン酸が過剰となるため、高濃度のリン酸を含む培地では致死となります。この結果は、分裂酵母を用いて新しいリン酸排出因子を探索できることを意味します。*Δpqr1Δxpr1*株のリン酸排出能力が回復すれば高リン酸培地での増殖が回復するため、分裂酵母やヒトの遺伝子ライブラリーを*Δpqr1Δxpr1*株に導入し、高リン酸培地での増殖を回復させる活性をもったものが、新しいリン酸排出因子の遺伝子である可能性があります (図2)。そのような遺伝子は、リン酸排出因子でなくとも、細胞のリン酸恒常性維持に関与する可能性が大きく、また謎の多い細胞レベルのリン酸恒常性の解明に役立つと考えられます。



(図2) 分裂酵母モデルを用いたリン酸排出因子同定のアイデア

Pqr1とXpr1が両方欠損した分裂酵母高リン酸濃度でリン酸過剰のため致死となる。新しいリン酸排出因子(A)を増量すればリン酸排出が回復し、増殖も回復するのでは、と考えた。

このようなアイデアのもとに、分裂酵母の遺伝子ライブラリーを*Δpqr1Δxpr1*へ導入し、約8万の候補の中から高リン酸培地での増殖を回復させる活性をもつ、8個のShp遺伝子を同定しました (Shp遺伝子: Suppressor of High Phosphate hypersensitivity, 高リン酸超感受性抑制因子)。8個のShp遺伝子がどのような機構で高リン酸培地での増殖を回復させるのか、解析をおこなった結果、8個のうちの1つ、Shp2遺伝子を導入すると*Δpqr1Δxpr1*のリン酸排出活性が回復することを見出しました (図3)。Shp2を過剰に増量すると、さらにリン酸排出活性が増加することや、Shp2遺伝子の欠失はリン酸排出活性を低下させることなど、多くの実験結果から、Shp2はリン酸排出を促進する活性がある、との結論に至りました。現在のところ、Shp2がどのようにリン酸排出を促進するか、詳細な分子機構は理解されていませんが、少なくともXpr1とは独立のリン酸排出経路を担う分子であることが強く示唆されます。つまり、これまで謎であった「**第2のリン酸排出因子**」が真核生物で初めて発見されたこととなります。

A. Shp2増量はリン酸排出を回復させる

B. Shp2は細胞膜に局在する

C. Shp2過剰発現によってリン酸排出が顕著に増加


(図3) Shp2はリン酸排出促進活性をもつ

- A. 高い増殖回復活性をもつShp因子を導入し、リン酸排出活性を検証した。Shp2はリン酸排出促進活性をもち、その効果は既知のリン酸排出因子Xpr1に次ぐ。
- B. Shp2は細胞の内を外を隔てる細胞膜に局在する(リン酸排出因子の存在場所として矛盾がない)。
- C. Shp2を過剰発現(大量に合成)すると、Xpr1の場合と同程度に顕著にリン酸排出が増加する。(リン酸排出活性をもつことの強い証拠)

3. 今後の展望

Shp2がリン酸排出促進因子であることが判明いたしました。排出機構の詳細は分かっておらず、今後解明を進めてまいります。また今回、分裂酵母のShp2は出芽酵母(パン酵母)のTpo1というタンパク質と相同性が高いこともわかりました。Tpo1は細胞内のポリアミンを細胞外に排出する活性を持つことが報告されています。ポリアミン(スペルミンやスペルミジン)は、すべての生物(細菌からヒトまで)が有する、生存に必須な代謝物です。老化、オートファジー^{*4}、免疫、タンパク質合成等、多くの重要な生命現象に関わることが知られています。今回、発見されたShp2のポリアミン排出活性はまだ示されていませんが、ポリアミンとリン酸排出、リン酸恒常性に密接な関わりがある可能性も考えられます。ポリアミンは細胞内では正(プラス)電荷をもち、リン酸は負(マイナス)電荷を持つため、両者の静電的相互作用がリン酸恒常性やリン酸排出に関わるのであれば、新たな研究の地平が開かれるかもしれません。

Shp2と同じ機能をもったヒトのタンパク質の存在が、医学的には重要な次のステップです。現在までの解析では、Shp2の明確なヒト相同因子(オルソログ)は見つかっていませんが、配列上の相同性が低くても機能的に同じものが存在する可能性は十分あるため、今後の綿密な調査、解析が必要です。Shp2と同様の機能をもつヒトタンパク質が見つければ、特発性基底核石灰化症やファンコーニ症候群、卵巣がん、高リン酸血症の研究へ波及するでしょう。

また、このプレスリリースではリン酸排出に絞って解説しましたが、本研究の動機のひとつとして、リン酸排出以外のリン酸恒常性制御因子の同定がありました。8つのShp因子うち、Shp2以外の7つの機能解析を進めてまいります。この7因子は、これまでのところリン酸恒常性に関する研究報告がなく、リン酸恒常性を調節する新たな分子機構の発見につながる可能性があります。武田グループはリン酸重合体であるポリリン酸を研究の柱のひとつとしていることから、これら7つのShp因子のなかで細胞のポリリン酸量調節に関わるものがあるのではないかと、との反説を立てて、研究を進めています。ポリリン酸はすべての生物がもつ高分子ですが、その生理機能には謎が多いです。血液凝固に関わることがよく知られているほか、難病である筋萎縮性側索硬化症(ALS)発症に関与するという報告もあります。今後、武田グループの酵母を用いたポリリン酸の研究の進展によって、謎の解明が期待されます。

4. 研究助成

本研究は、文部科学省 科学研究費補助金、京都大学放射線生物研究センター CORE Program、文部科学省 私立大学等経常費補助金特別補助 大学間連携による共同研究による助成のもと行われました。

【用語説明】

- *1 酵母（分裂酵母）：単細胞の菌類で、細胞のなりたちや遺伝子がヒトと類似することから研究のモデルとして利用されています。
- *2 特発性基底核石灰化症：脳内の大脳基底核や小脳歯状核などに、カルシウム等が病的に沈着する病気で難病に指定されています（難病情報センター <https://www.nanbyou.or.jp/entry/3838>）。同じ家系内で発症する例が知られており、原因遺伝子としてリン酸輸送に関わる遺伝子（*SLC20A2*, *XPR1*）が知られています。
- *3 ポリアミン：2つ以上のアミノ基をもつ炭化水素化合物の総称であり、主なポリアミンとしてプトレッシン、スペルミジン、スペルミンがあげられ、すべての生物が持つ。生理的なpHでは正電荷をもち、核酸などと相互作用します。老化（寿命）、オートファジー、免疫などへの関与が報告されています。
- *4 オートファジー：細胞の飢餓応答のひとつです。飢餓に瀕すると、細胞は自らの成分を液胞（vacuole）やリソソームといった細胞小器官に取り込み、分解してリサイクルします。これがオートファジーで、酵母からヒトまで、基本的な分子メカニズムは共通しています。オートファジーの分子機構は、我が国の大隅良典博士のグループを中心に解明されました（2016年度 ノーベル医学生理学賞）。

<論文タイトルと著者>

学術誌名：Journal of Biological Chemistry

<https://doi.org/10.1016/j.jbc.2024.108056>

論文タイトル：The putative polyamine transporter Shp2 facilitates phosphate export in an Xpr1-independent manner and contributes to high phosphate tolerance

著者：Tochi Komamura, Tomoki Nishimura, Naoki Ohta, Masahiro Takado, Tomohiro Matsumoto, Kojiro Takeda

以上

《プレスリリース全体に関するお問い合わせ先》

甲南学園広報部

〒658-8501 神戸市東灘区岡本 8-9-1

電話 078-435-2314 FAX 078-435-2546 Email: kouhou@adm.konan-u.ac.jp

《研究内容について》

甲南大学理工学部生物学科 教授 武田鋼二郎

電話 078-435-2516 E-mail: takeda@konan-u.ac.jp

プレスリリース配信先：兵庫県教育委員会記者クラブ、神戸市政記者クラブ、大阪科学・大学記者クラブ