

【新学術領域研究（研究領域提案型）】 生物系



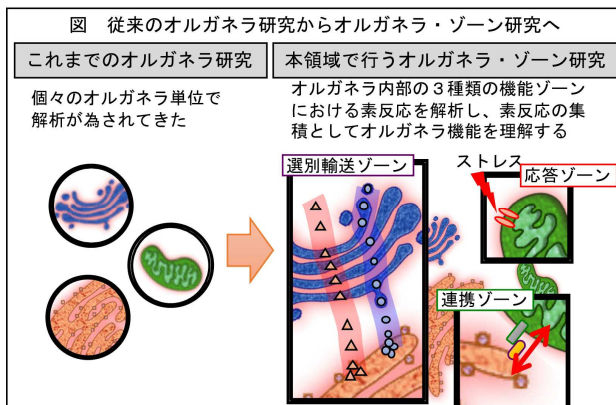
研究領域名 細胞機能を司るオルガネラ・ゾーンの解説

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授 しみず しげおみ
清水 重臣

研究課題番号： 17H06413 研究者番号： 70271020

【本領域の目的】

真核生物の細胞内に存在するオルガネラは、各々が高度に専門化された役割を分担している。イメージング技術などの急速な発展により、オルガネラ動態を精密に観察できるようになった結果、(1)1つのオルガネラの中に、異なる機能を担う複数の領域がダイナミックに形成されること、(2)オルガネラ機能の多くは、これらの領域における素反応の集積として発揮されること、が明らかにされつつある。本領域では、このようなオルガネラの限局された機能領域を「ゾーン」と命名し、従来のオルガネラ研究をオルガネラ・ゾーン研究へと深化させる。具体的には、個々のオルガネラ・ゾーンでの素反応やゾーン間の相互作用を明らかにすることによって、オルガネラの機能や役割をより深く、より正しく知ると共に、様々な細胞現象や生体応答をオルガネラ・ゾーンから読み解く。



【本領域の内容】

本領域では、各オルガネラ内部に形成される「応答ゾーン」「連携ゾーン」「選別輸送ゾーン」の3種類のオルガネラ・ゾーンを解析する。「応答ゾーン」は、様々なストレスに対応してオルガネラの一部に形成され、特定の機能を有する領域である。「連携ゾーン」は、ミトコンドリアと小胞体など、複数の異なるオルガネラが接触し、物質交換や情報交換を行なう領域である。「選別輸送ゾーン」は、小胞体やゴルジ体の内部に存在し、分子輸送を担う領域である。これまで、蛋白質の修飾と選別輸送

は、小胞体から、*cis*, *medial*, *trans*とゴルジ体を經由する間に糖鎖などの修飾が付与され、トランスゴルジネットワーク(TGN)で輸送先が決定されると漠然と考えられてきた。ところが、実際の小胞体やゴルジ体の内部は、個々の分子修飾を行う複数の選別輸送ゾーンが槽を跨いで存在しているものと考えられる。即ち、個々の分子は、これらの選別輸送ゾーンを經由することによって、適切な場所に運搬されるのである。

本領域では、これらのゾーンを形成する分子の同定、ゾーン形成機構の解明、ゾーン形成の時空間解析、ゾーンの生物学的役割の解明を行う。さらに、様々な細胞機能の発現において、複数のゾーンがどのように有機的に連携しているかを明らかにし、これらの連携が破綻して生じる生体制御の異常あるいは病態形成機序を解明する。これらの研究によって、オルガネラ機能/動態の本質的な理解を目指す。

【期待される成果と意義】

本研究によって、オルガネラ応答の実態や、複数のオルガネラ間の有機的連携の実態を明らかにできる。また、小胞体やゴルジ体を複数の選別輸送ゾーンの集合体として捉え直すことにより、細胞内分子輸送システムを解明する。さらに、オルガネラ・ゾーンという概念を確立することにより、オルガネラ解析のスタンダードを、オルガネラそのものから、オルガネラ・ゾーンの解析へと深化させる。本研究の成果は、細胞の機能ユニットであるオルガネラの役割を、よりミクロの立場から定義し直すものであり、細胞生物学に格段の発展と飛躍的な展開をもたらす。

【キーワード】

オルガネラ、超解像顕微鏡、細胞生物学

【研究期間と研究経費】

平成 29 年度－33 年度
1,214,600 千円



Title of Project : Toward an integrative understanding of functional zones in organelles

Shigeomi Shimizu
(Tokyo Medical and Dental University, Medical Research Institute,
Professor)

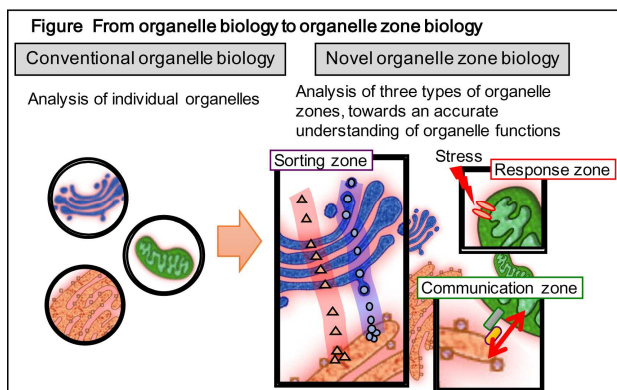
Research Project Number : 17H06413

Researcher Number : 70271020

【Purpose of the Research Project】

Organelles are small, specialized structures in cells, which play specific roles to regulate various cellular events. The recent rapid development of imaging techniques have clarified the details of organelle dynamics, demonstrating that (1) various functional regions are dynamically formed within organelles, (2) organelle functions are made possible by the comprehensible actions of these functional regions. We named these local functional organelle regions as “zones”. By analyzing organelle zones, we will shift organellar research towards organellar zone research.

Therefore, our aim is to identify novel functions and roles of organelles by elucidating the nature of various organelle zones and the interactions between them.



【Content of the Research Project】

We will study three organelle zones, namely, the “response zone”, “communication zone”, and “sorting zone”. The “response zone” is a specific functional region that appears in organelles in response to various stressors. The “communication zone” is a contact region that enables the exchange of various molecules between different organelles, such as the mitochondria-associated endoplasmic reticulum (ER) membranes (MAM), which is a contact site between ER and mitochondria. The “sorting zone” is a region within the ER and Golgi apparatus, in which macromolecules are specifically modified and sorted to their appropriate destinations. The function of the Golgi apparatus has been considered to be to modify

macromolecules within a series of compartments (*cis*, *medial*, and *trans*) and to determine its destination at the *trans*-Golgi network. However, the ER and Golgi apparatus consist of several different sorting zones, in which macromolecules are modified and are sorted towards their final destination. We will hence analyze the nature of these sorting zones, such as the “sugar chain-modifying sorting zone”.

In this project, we will identify molecules required for these organelle zones, elucidate the molecular mechanisms of zone formation, analyze these organelle zones spatiotemporally, and investigate their biological roles. Furthermore, we will elucidate the organic linkage between each organelle zone that regulates various cellular events, and investigate diseases that occur due to defects in these organelle zones.

【Expected Research Achievements and Scientific Significance】

By conducting our study with the novel concept of “organelle zones”, we hope to elucidate the molecular machinery of organelle responses and organelle communication in various cellular situations. We also hope to elucidate the molecules and mechanisms of the sorting machinery in the ER and Golgi apparatus. By clarifying the nature of these organelle zones, we aim to create a paradigm shift from organelle biology to organelle zone biology. Our project should hence develop a new style of cell biology.

【Key Words】

organelle, super-resolution microscope, cell biology

【Term of Project】 FY2017-2021

【Budget Allocation】 1,214,600 Thousand Yen