

日本語要約⑥

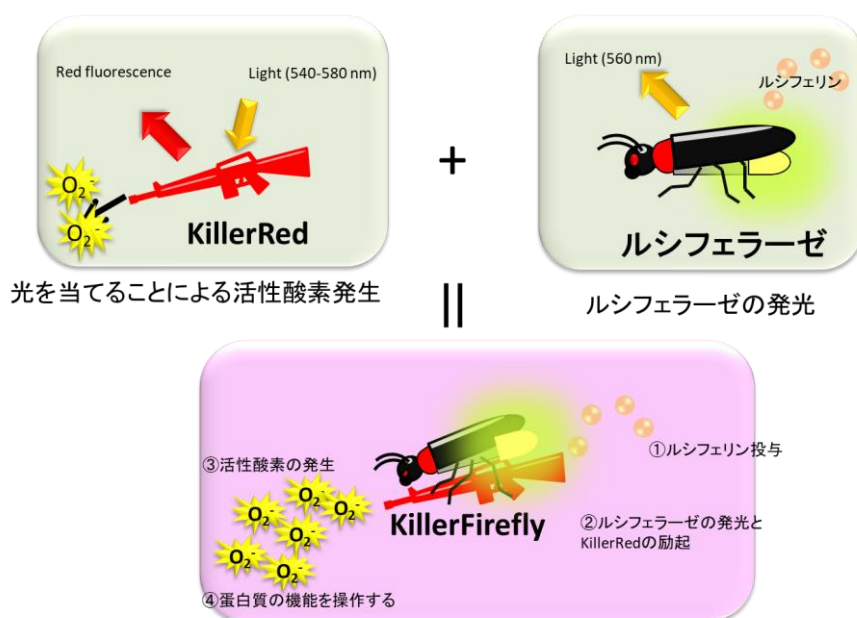
A new bioluminescence-based tool for modulating target proteins in live cells.

*Ishimoto T, Mori H.

Sci Rep. 2019 Dec 3;9(1):18239

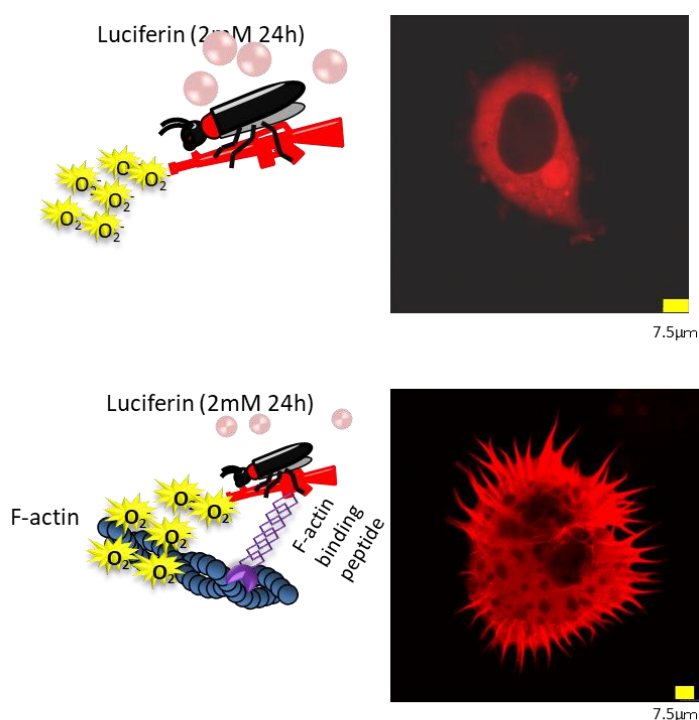
細胞や動物個体中の特定の蛋白質だけに機能的変化を与える技術は、将来的に遺伝子治療にも応用が考えられることから開発が望まれています。この論文では、今までになかったアプローチで、特定の蛋白質だけに活性酸素を作用させ、その機能を変化せることに成功しました。

ホタルの発光蛋白質ルシフェラーゼは、ルシフェリンという化合物に反応して、黄色成分の光を多く放出することが知られています。KillerRed という赤色蛍光蛋白質は、黄色い光を照射することで、赤い光と同時に活性酸素を放出することが知られています。これらの二つの蛋白質を連結することで、ルシフェラーゼの発光のエネルギーが KillerRed に移行し、KillerRed からの赤色光と活性酸素の放出を誘導する分子 KillerFirefly を構築しました。つまりこの分子を細胞に発現させ、ルシフェリンを培地中に投与することによって、KillerFirefly 分子のごく近傍で活性酸素を発生することができます (図1)。



(図1) KillerRedとルシフェラーゼを融合することにより、細胞内の特定の蛋白質に活性酸素を作用させることができる。

この新しい分子 KillerFirefly を細胞内に均一に発現させ、培地にルシフェリンを投与し活性酸素を発生させても細胞に変化は見られませんでした（図 2 上）、KillerFirefly を細胞骨格蛋白質アクチンに結合するようにして発現させ、ルシフェリンを加えて活性酸素を発生させるとアクチン重合の増大が観察されました（図 2 下）。当初活性酸素を発生させることが、細胞骨格を壊すことを予想していたため、これは予想外の結果でした。活性酸素は細胞を死に追いやる悪者として認識されていますが、今回の結果は、活性酸素が必ずしも細胞障害を引き起こすだけではなく、細胞内の分子の機能を制御する役割もあることを示しています。同時に今回開発した KillerFirefly が細胞内のいろいろな蛋白質の機能を操作するツールとして使えることを示しています。



(図2) 重合アクチンのごく近傍で活性酸素を発生させることで、アクチンの重合が増加する(下段右図)。