

令和2年5月1日  
国立大学法人弘前大学

報道関係各位

### アミノ酸飢餓応答因子GCN1による細胞増殖制御機構の発見

#### 【本件のポイント】

弘前大学大学院医学研究科分子生体防御学講座の山寄博未 助教、伊東健 教授らによる共同研究チームは、アミノ酸飢餓応答に関わる因子 GCN1 が細胞増殖制御にも関わることを明らかにしました。

この研究成果は、2020 年 4 月 24 日に米国の学術誌 PLOS Genetics 誌で公開されました。

#### 【本件の概要】

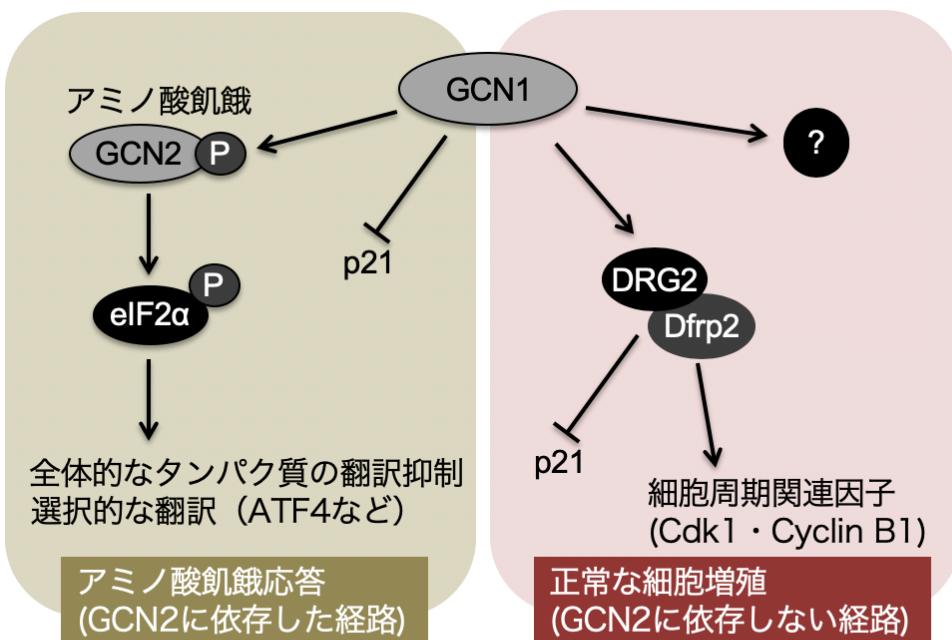
タンパク質の翻訳はエネルギー消費量の多い反応であることが知られており、種々のストレスに応答して翻訳を抑制し、細胞の生存に必要なタンパク質を生成することは細胞の生存に重要です。細胞がアミノ酸飢餓に晒されると、リボソームに局在する GCN2 が翻訳開始因子 eIF2 $\alpha$  をリン酸化することでタンパク質の翻訳を抑制すると同時に、ストレス応答転写因子 ATF4 の翻訳を活性化することが分かっていました。酵母において GCN1 は、アミノ酸飢餓時に GCN2 を活性化するのに必要であることが分かっていました。細胞がアミノ酸飢餓になるとアミノアシル化されていない tRNA が増加しますが、GCN1 は非アミノアシル化 tRNA を GCN2 に転移することが知られていました。しかし哺乳類における GCN1 の機能は明らかとなっていました。そこで、GCN1 欠失マウスおよび GCN1 の GCN2 との結合ドメインを欠失した GCN1 変異マウスの 2 種類のマウスを作成し、詳細な解析を行いました。GCN1 欠失マウスは胎生中期に非常に重篤な成長遅延を呈し、その後致死となることが明らかになりました。一方、GCN1 変異マウスは GCN1 より少し軽度な胎生期での成長遅延、頭部等の奇形を示し、出生直後に呼吸不全により致死となることが明らかになりました。過去の報告から GCN2 欠失マウスは、通常に生育することが知られています。このことから GCN1 は GCN2 の活性化以外の機能により胎児発生に寄与していることが明らかになりました。GCN1 変異胎仔由来の細胞を用いた解析により、GCN1 はアミノ酸飢餓応答に必要であり酵母と同様にアミノ酸飢餓応答のセンサーとしてはたらくことがわかりました。さらに GCN1 は、アミノ酸飢餓応答に必要なだけではなく細胞増殖制御にも関わることが明らかになりました。GCN1 変異胎児で認められた胎児成長遅延は、細胞増殖低下によるものであると考えられます。以上の結果により、研究者らは GCN1 が細胞増殖にも関



わるという新知見を見出しました。今後 GCN1 による細胞増殖制御の詳細な分子機構の解明が期待されます。

また GCN1 変異マウスは、胎児期・出生直後に重篤な表現型を示すことから、奇形、胎児の発育不全、新生児呼吸窮迫症候群のモデルマウスとしての活用が期待されます。

研究はJSPS科研費（JP2611101, JP25293064, JP26860178, JP17K08616）、内藤記念科学振興財団、唐牛記念医学研究基金などの支援を受けて行われました。



#### GCN1のアミノ酸飢餓応答と細胞増殖制御における役割

GCN1はGCN2に依存したストレス応答と、GCN2に依存しない細胞増殖制御に関わっている。GCN1変異マウス由来のMEFではp21の増加、Cdk1とCyclinB1の低下を伴う細胞増殖抑制が観察された。GCN1変異マウスマウスMEFで観察された細胞増殖抑制にはDRG2とDfrp2の機能が関与していることが予想された。

#### 【掲載論文】

雑誌名： PLOS Genetics

論文名： Ribosome binding protein GCN1 regulates the cell cycle and cell proliferation and is essential for the embryonic development of mice

著者名： 山崎博未、葛西秋実、三村純正、叶鵬、猪瀬（丸山）敦史、丹治邦和、若林孝一、水野聖哉、杉山文博、高橋智、佐藤翼、尾崎拓、Douglas R. Cavener、山本雅之、伊東健



HIROSAKI  
UNIVERSITY

プレス発表資料  
PRESS RELEASE

【取材に関するお問い合わせ先】

- ( 所 属 ) 弘前大学大学院医学研究科分子生体防御学講座  
(役職・氏名) 教授・伊東 健 (いとう けん)  
(電話・FAX) (電話) 0172-39-5018 • (FAX) 0172-39-5512  
( E - m a i l ) [itohk@hirosaki-u.ac.jp](mailto:itohk@hirosaki-u.ac.jp)