

令和 2 年 6 月 1 5 日現在

機関番号：17601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2019

課題番号：19K23830

研究課題名（和文）神経堤細胞の集団遊走における細胞間相互作用の時空間的制御機構

研究課題名（英文）Spatio-temporal control of cell-cell interactions during collective migration of neural crest cells

研究代表者

スリストモ ヒクマワン・ワフユ（Sulistomo, Hikmawan Wahyu）

宮崎大学・医学部・助教

研究者番号：70844992

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,100,000 円

研究成果の概要（和文）：多細胞生物のからだは形作られる過程では、一つ一つの細胞が生み出す力が「細胞間接着」と呼ばれる装置によって隣接する細胞へと伝達されることで、組織全体の形が作りあげられる。このような細胞間の力の伝達は、細胞間接着部位におけるアクチンミオシンの形成がダイナミックに変動することでコントロールされていることが近年明らかとなってきた。本研究では、アクチンミオシンの形成を司るフォルミン蛋白質 Fhod3 に着目し、神経上皮細胞の変形や神経堤細胞の細胞集団移動に関わる可能性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を通じて細胞間の力の伝達機構を明らかにすることは、多細胞生物の細胞間コミュニケーションの理解に新たな視点をもたらすことが期待される。また、本研究の成果は、細胞間コミュニケーションの破綻に基づく各種ヒト疾患の病態理解に通じると同時に、その機構を標的とした創薬は、がん、免疫、創傷治癒、遺伝性疾患といった幅広い領域に貢献することが期待される。

研究成果の概要（英文）：In the process of forming the body of multicellular organisms, the force generated by each cell is transmitted to adjacent cells by a device called "cell-cell adhesion", thereby forming the shape of the entire tissue. It has recently become evident that such transmission of force between cells is controlled by dynamically changing the formation of actomyosin at the cell-cell adhesion site. In this study, we focused on the formin protein Fhod3, which regulates the formation of actomyosin, and clarified its potential involvement in the morphological changes of neuroepithelial cells and migration of neural crest cells.

研究分野：分子細胞薬理学

キーワード：アクチン 細胞運動

## 1. 研究開始当初の背景

多細胞生物の形態形成の過程では、個々の細胞が生み出した力が細胞間接着によって隣接する細胞へと伝達されることで、組織が形作られる。このような力の伝達には、細胞間接着部位において、受けた外力に対する応力発生の調節が重要な役割を果たすが、その分子機構の詳細は明らかでない。

発生過程における力の発生は、主にアクトミオシンが担っている。ミオシンと相互作用する直線状のアクチン線維は、「フォルミン蛋白質」と呼ばれるアクチン重合制御因子によって形成されることから、力発生の制御にはフォルミン蛋白質が必須であると想定される。

申請者らの研究室では、フォルミン蛋白質 Fhod3 が心臓に発現しており、Fhod3 ホモ欠損マウスは心臓形成不全による胎生期致死を示すことをこれまでに明らかにしてきた（Kan-o, et al. *Biol Open* 2012;1:889-896）。一方で、Fhod3 ホモ欠損マウスに心臓特異的に Fhod3 を戻し発現させたレスキューマウスは、心臓形成がほぼ正常に進行して出生直前まで発達したにもかかわらず、神経系の発達不全を呈して生直後に死亡した。このことから、Fhod3 はマウス胎生期の心臓発生のみならず、神経発達においても必要不可欠であることが想定された。

## 2. 研究の目的

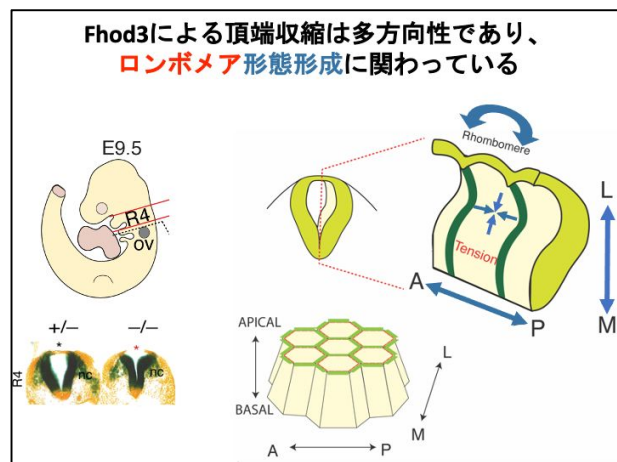
本研究では、発生過程における神経発達におけるアクトミオシン収縮装置が果たす役割を、とりわけ細胞間接着装置の形成の観点から明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

上述の Fhod3 ホモ欠損マウスに心臓特異的に Fhod3 を戻し発現させたレスキューマウス（神経組織では Fhod3 を欠損している）を用いて、神経発生における Fhod3 の果たす役割を検討した。

## 4. 研究成果

神経組織特異的 Fhod3 欠損マウス（詳細は上述）を用いて、神経発生における Fhod3 の機能を解析した結果、Fhod3 は神経上皮細胞の細胞間接着部位におけるアクトミオシンの形成を介して、菱脳領域における神経管の3次的形態形成に必須の役割を果たしていた（右図：Sulistomo, et al. *J Biol Chem.* 2019;294:2924-2934）。一方で、同領域から遊走する神経堤細胞の集団遊走にも異常が認められたことから、細胞間の接着部位におけるアクトミオシン収縮の適切な制御が、神経上皮細胞の変



形のみならず、神経堤細胞の細胞集団移動にも必須の役割を果たす可能性が示唆された。さらに、脳特異的 Fhod3 欠損マウスにおいて、大脳皮質神経細胞のアクチン細胞骨格にも異常が検出されたことから、大脳皮質神経細胞間のアクチン細胞骨格の制御機構に関して、今後さらに研究を展開させていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Hikmawan Wahyu Sulistomo, 武谷立
2. 発表標題 神経上皮細胞の3次元的フォールディングにおけるフォルミン蛋白質Fhod3の役割
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hikmawan Wahyu Sulistomo, Takayuki Nemoto, Ryu Takeya
2. 発表標題 Role of formin-mediated actin assembly in mouse cranial neurulation
3. 学会等名 第59回日本先天異常学会（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryu Takeya, Takayuki Nemoto, Hikmawan Wahyu Sulistomo
2. 発表標題 The essential role of the actin-organizing formin family protein Fhod3 in the morphogenesis of dendritic spines in the cerebral cortex
3. 学会等名 第10回武田科学振興財団薬科学シンポジウム（国際学会）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
--	---------------------------	-----------------------	----