

自己評価報告書

平成 23 年 4 月 28 日現在

機関番号：82401

研究種目：特別推進研究

研究期間：2008～2012

課題番号：20002009

研究課題名（和文）カドヘリン接着分子群と細胞骨格の連携による細胞行動制御

研究課題名（英文）Regulation of cell behavior by the interplays between cadherin adhesion molecules and cytoskeleton

研究代表者

竹市 雅俊（TAKEICHI MASATOSHI）

独立行政法人理化学研究所・高次構造形成研究グループ・グループディレクター

研究者番号：00025454

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・細胞生物学

キーワード：カドヘリン、カテニン、アクチン、微小管、細胞接着

1. 研究計画の概要

動物体を維持するためには細胞間の接着を安定に維持することが必須である。一方、形態形成運動など、細胞集団の再編成のためには、細胞間接着が動的に制御されなくてはならない。本研究は、とくに細胞骨格の役割に焦点を当て、細胞間接着の制御機構を明らかにすることを目的としている。

細胞間をつなぎ止める主要なレセプターはカドヘリンで、スーパーファミリーを成している。そのうち、クラシックカドヘリンについては接着分子としての役割が確立しているが、その他のメンバーについては機能未解明のものが多い。しかし、これらの分子も細胞間相互作用に関わることは間違いなく、その多くが細胞骨格と相互作用している。クラシックカドヘリンの場合には、細胞質ドメインに結合するカテニンを介してアクチンと相互作用する。上皮細胞では、カドヘリン-カテニン複合体が、細胞頂端部付近に位置する接着帯で環状アクチン繊維と結合し、その収縮が細胞の再配列や、上皮細胞層の折れ曲がりなど、種々の形態形成過程に関与している。

本研究では、クラシックカドヘリン、および、スーパーファミリーメンバーの一部について、細胞骨格系との連携のしくみを研究し、その連携が、どのようにして種々の細胞行動を制御しているのか明らかにする。また、そのシステムが破綻したときに起きる問題、とくに、がん細胞の浸潤・転移の引き金となる細胞間の接着異常の原因解明を目指す。

2. 研究の進捗状況

(1) 微小管マイナス端結合因子 Nezha

新しい微小管マイナス端結合因子 Nezha を発見した。Nezha を RNAi 法により除去すると接着帯が障害されることから、その維持のために Nezha-微小管が重要な役割を果たしていることを明らかにした。この結果の発表後、接着部位以外に局在する Nezha の機能解析を進めており、これが、細胞質微小管の安定化に重要な役割を果たしていること、その機能を介してオルガネラの動態にも影響を与えていることを明らかにしている（論文準備中）。

(2) 接着帯構造の変換機構

上皮細胞の接着帯は組織を安定に維持するために働くが、発生期や組織障害時においては細胞集団の再編成が必要で、その時、接着帯がどのように対応するのか分かっていない。以前、アクチン繊維の安定化因子 EPLIN が、安定な接着帯を維持するために必要であることを示したが、今回、EPLIN が周縁部の接着構造から抜け落ちることにより、それをより動的な構造に転換させることを明らかにした（論文投稿中）。

(3) Willin の機能解明

Willin は、ハエ Expanded の脊椎動物ホモログとされている。このタンパク質の機能解析を行った結果、①Willin は Par3 と共同して aPKC を接着帯に局在させる、②aPKC は直接 ROCK をリン酸化することにより ROCK を細胞質に止める、③それにより接着帯における ROCK の量を調節し過剰な収縮を押さえている、という新しい細胞接着の制御機構が明らかとなった。

(4) 接着帯の極性的収縮機構

神経管は上皮細胞が筒状に折りたたまれることによって形成される。この極性的な折りたたみ現象の機構を解明するため、神経板が閉じる過程における接着帯の動態を、床板領域に注目して調べたところ、PCPシグナル系が、接着帯に局在する特定のRhoGEFを折りたたみ軸に沿って活性化し、その結果、アクチンが同方向だけで活性化され、極性的な神経板の折りたたみが誘発されることが明らかになった(論文準備中)。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

(理由)

EPLIN, Willin, 神経管 PCP に関する成果は、当初予期していなかったもので、かつ、これらは重要な発見である。その意味で、計画以上に進展していると自己評価できる。その他の研究は順調に進展している。

4. 今後の研究の推進方策

当初提案した課題毎に説明する。

(1) カドヘリンと微小管の相互作用

Nezha-微小管を介してキネシンの一種 KIFC3 が細胞接着部位に移動することが分かり、これによって運ばれる分子の同定を進めている。その結果、カドヘリンの分解を阻害する因子が KIFC3 によって運ばれているらしいことが分かり、この発見の確認を急いでいる。また、Nezha の生体内における役割を明らかにするためノックアウトマウスを作製し、その表現型の解析を始めている。予備的観察によれば、上皮組織の極性形成に異常が認められており、この系を利用して、Nezha-微小管系の *in vivo* における役割を明らかにしていく。さらに、Nezha と似た分子が他に2つあることが分かり、これらについて Nezha との関係を探る。

(2) カドヘリンとアクチンの相互作用

カドヘリン接着に異常があるガン細胞について、その要因を調べた結果、アクチン制御因子 Rho 活性に異常があり、その制御のネットワークが明らかになってきた。これについての研究を詰める。

(3) 細胞接触による運動制御

アクチン重合制御因子 Nap1 が葉状仮足から排除されることを指標として、クラシックカドヘリンに依存する「接触依存の運動阻害」の仕組みを研究している。これまでの研究から、Nap1 が葉状仮足において myosin II と結合することが明らかになり、この結合の分子的、生理的意義について検討していく。

(4) プロトカドヘリンに関する研究

82群に属するプロトカドヘリンは、アクチン重合の制御因子 Nap1-WAVE 複合体と結合し、神経軸索走行を制御することをすでに明らかにしてきた。複数の82群プロトカドヘリンのノックアウトマウスの作製に成功したので、その表現型解析等を通じて、この分子群の機能を総括的に理解するよう努める。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計10件)

- (1) Ishiuchi, and Takeichi, M., (2011) Willin and Par3 cooperatively regulate epithelial apical constriction through aPKC-mediated ROCK phosphorylation. *Nature Cell Biology*, in press. (査読あり)
- (2) Ishiuchi, T., Misaki, T., Yonemura, S., Takeichi, M., and Tanoue, T. (2009) Mammalian Fat and Dachous cadherins regulate apical membrane organization in the embryonic cerebral cortex. *J. Cell Biol.* 185, 959-967. (査読あり)
- (3) Meng, W., Mushika, Y., Ichii, T., and Takeichi, M. (2008) Anchorage of microtubule minus-ends to adherens junctions regulates epithelial cell-cell contacts. *Cell* 135, 948-959. (査読あり)
- (4) Nakao, S., Platek, A., Hirano, S., and Takeichi, M. (2008) Contact-dependent promotion of cell migration by the OL-protocadherin-Nap1 interaction. *J. Cell Biol.* 182, 395-410. (査読あり)
- (5) Abe, K., and Takeichi, M. (2008) EPLIN mediates linkage of the cadherin-catenin complex to F-actin and stabilizes the circumferential actin belt. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105, 13-19. (査読あり)

[学会発表] (計21件)

Takeichi, M. "Morphogenesis through the regulation of adherens junction" (Plenary Lecture), 16th International Society of Developmental Biology Congress, September 6-10, 2009, Edinburgh.

[図書] (計0件)

[産業財産権]

- 出願状況 (計0件)
- 取得状況 (計0件)