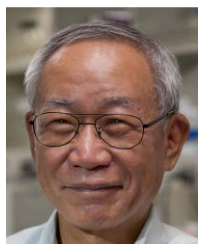


【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学)



研究課題名 **mDia が紡ぐアクチン細胞骨格の個体生理での役割と分子メカニズムの解析**

京都大学・大学院医学研究科・特任教授 **なるみや 成宮** **しゅう 周**

研究課題番号：26221302 研究者番号：70144350

研究分野：基礎医学医化学一般

キーワード：生体分子医学

【研究の背景・目的】

アクチン細胞骨格は、細胞の形態、接着、移動、増殖、分裂に大きな役割を果たしている。これまでの研究で、培養細胞でのアクチン細胞骨格の形成と機能の大略が明らかになった。しかし、これらのメカニズムが個体でどう働いているかは明らかでない。我々は、これまで、Rho の下流でアクチン重合因子として働く mDia の3種のアイソフォームの遺伝子欠損マウスを作成し、Rho-mDia 経路で誘導されるアクチン細胞骨格が、赤芽球の細胞質分裂や脳組織構築に働くことを明らかにしてきた。本研究では、上記マウスでさらに見いだされた Rho-mDia 経路の神経シナプス前終末の可塑性、免疫 T 細胞の活性化、Sertoli 細胞-精子細胞相互作用による精子の形態形成、皮膚角化細胞のがん化での働きとメカニズムを明らかにし、細胞内で形成されるアクチン細胞骨格がどのようにして個々の細胞機能を制御し、それがいかにして組織の恒常性と可塑性に働いているかを明らかにしようとするものである。

【研究の方法】

本研究では、mDia の①シナプス終末での神経可塑性における働き、② TCR シグナリングにおける働き、③精子形態形成における働き、④細胞悪性化と皮膚がんにおける働き、の4つのテーマで研究を行なう。テーマ1では、神経活動抑制時の mDia のシナプス前部への集積と mDia 依存的のシナプス前部の縮小 (図1) を観察しており、その分子メカニズム

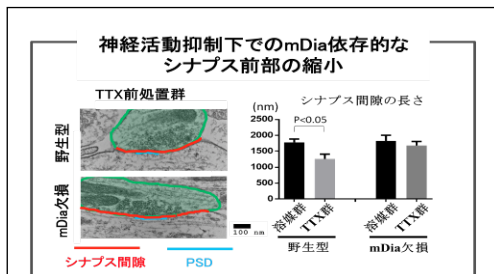


図1

mDia を欠損させたマウスのストレス行動を解析することで明らかにする。テーマ2では、mDia 欠損胸腺 T 細胞で TCR 刺激のシグナル伝達の障害 (図2) を見ており、これより示唆される mDia によるアクチン細胞骨格の TCR シグナリングでの役割を解析する。テーマ3では、mDia 欠損マウス精巣で Sertoli 細胞に依存した精子の形態形成異常を見出しており、

そのメカニズムを明らかにする。さらにテーマ4では、mDia のがん化への寄与を DMBA/TPA を用いた皮膚がんモデルと in vitro の培養細胞の悪性化実験で検証し、その機構を解明する。いずれも、mDia

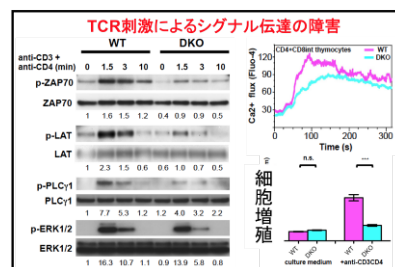


図2

アイソフォームの遺伝子欠損マウスを用いた in vivo の解析と in vitro の培養細胞実験を併用して、mDia が紡ぐアクチン細胞骨格の働きの本質を明らかにする。

【期待される成果と意義】

テーマ1から、post-synapse に比べ理解が遅れていた pre-synapse での神経可塑性のメカニズムを同定するとともに、それがどのような生理状態で働いているかが明らかになる。また、分泌のアクチン制御の原理が明らかになることが期待される。テーマ2と4からは、TCR シグナリングと細胞悪性化の各々での mDia の関与が明らかになるとともに、これまで薬物を用いた実験で繰り返し提唱されていたアクチン細胞骨格のシグナル伝達での働きが具体的に明らかになることが期待される。テーマ3からは、Sertoli 細胞のアクチン骨格が精子細胞にどのように働いて、精子の特異な形態を形成するかが明らかになり、細胞間接着装置と細胞内アクチンがどう関わるかが明らかになると期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Thumkeo D, Watanabe S, Narumiya S. (2013) Physiological roles of Rho and Rho effectors in mammals. *Eur J Cell Biol.* 92:303-315.

【研究期間と研究経費】

平成26年度-28年度
132,400千円

【ホームページ等】

snaru@mfour.med.kyoto-u.ac.jp