

1. 研究課題名: Rho GTPasesを介する細胞機能の時空間特異的制御と個体での役割

2. 研究期間: 平成18年度～平成22年度

3. 研究代表者: 成宮 周 (京都大学・大学院医学研究科・教授)

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

接着、移動、増殖、分裂など様々な細胞機能は、細胞の特定の場所に、また、同じ場所でも特定の時間に特異的なシグナル伝達が起こって行われる。細胞の形は、アクチンや微小管などの細胞骨格で形作られるが、これらは線維状の分子重合体で、これらの組み替えにより、多くの細胞機能が発揮される。本研究は、細胞骨格の組み替えを起こすシグナル分子である Rho GTPases の機能と作用発現メカニズムを解析し、どのようにして、細胞内で時空間特異的に特定の細胞骨格が形成され、時間とともに移り変わるか、また、この過程の異常ががんなどの病態にどのように結びつくかを明らかにする。また、このメカニズムが個体の生理・病態生理でどのように働いているかを、遺伝子欠損マウスを用いて明らかにする。これらの解析により、例えば、細胞周期の各期で Rho GTPases のシグナルがどのように時空間特異的に制御され、各期の進行を円滑ならしめているか、また、細胞の移動や伸展に伴う接着斑の回転が Rho GTPases でどのように制御されており、これがどのように細胞のがん化と関係するかなどが理解できると考えられる。また、これらの細胞反応に関与する Rho GTPases のシグナル分子を欠損した個体の機能を解析することにより、このような時空間特異的制御が免疫細胞の機能や神経の可塑性でどのように働いているかを明らかにできる。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

本研究では、細胞機能が時空間特異的に発揮されているモデルを用い、その中での Rho GTPases とそのシグナル経路の役割を解析している。その一つが細胞分裂である。ここでの成果として、細胞の G2-M 期進行での Rho GTPase の役割解明がある。これは、Rho GTPase が中心体でエフェクターである PAK を活性化し、これがこの場での Aurora A kinase の活性化を惹起することにより M 期への進入に働くことを明らかにしたことである。さらに、NIH3T3 細胞の細胞質分裂に働く Rho のエフェクターとして mDia2 を同定、これが収縮環を正しい位置に維持するのに必要なことも明らかにした。この他、M 期開始時の紡錘体軸決定での Rho GTPase の作用機構、及び、分裂中期の染色体キネトコアにおける Cdc42 の活性化機構を解析しており、細胞が G2 期より M 期に進入して分裂が終わるまでの間に、Rho GTPase が時空間特異的にどのように働いて、この過程を円滑にしているかが解明されつつある。また、本研究では、細胞移動・伸展をモデルとして、Rho GTPase のエフェクターである mDia ががん遺伝子 Src を細胞辺縁に輸送する機構を解析しているが、一方で、この輸送が Src による細胞悪性化に必須であることを解明しつつある。これに関連し、mDia1 遺伝子欠損マウスを作出し、mDia1 が T リンパ球のケモカインに対する遊走、リンパ節や脾臓などへのホーミングに必要なことを示しているが、これは培養細胞で見出された Rho-mDia1 経路の細胞移動での役割を *in vivo* で証明したものである。以上、本研究は、Rho GTPase による細胞機能の時空間特異的発現機構を明らかにし、この機構が *in vivo* の個体でどのように働いているかを明らかにしつつある。

5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

研究代表者は、細胞骨格の組み替えを行うシグナル分子である Rho GTPases の細胞活動の様々な局面における機能とその作用発現機構の解明を目指し、機能異常と病態との関連も視野に入れ、極めて順調に研究を進めている。特に Rho GTPases が PAK 及び Aurora-A を介して細胞分裂を G2 期から M 期へ進めているという発見、および Rho GTPases のエフェクターである mDia ががん遺伝子産物 Src の細胞辺縁への輸送に関わっているという所見は極めて重要であり高く評価できる。さらに、細胞分裂収縮における分裂溝への mDia2 集積の重要性、Rho GTPases 活性化因子 ECT2 の CENP-F への結合、新規 mDia 結合タンパク Liprin の同定、ROCK-I/ROCK-II 複合変異による血管形成不全、ケモカインによる T リンパ球の遊走とホーミングにおける mDia1 の必要性など、数々の重要な発見がなされ、既に成果の一部は質の高い論文として発表されている。本経費によって購入された備品は効果的に使用され、また雇用された博士研究員たちも十分な研究成果を上げている。現在までの研究成果は十分に評価できるもので、今後の進展も大いに期待できる。