

1. 研究課題名：接着装置に依存した新しい細胞行動制御シグナルの探索

2. 研究期間：平成15年度～平成18年度

3. 研究代表者：竹市 雅俊（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）

#### 4. 研究代表者からの報告

##### (1) 研究課題の目的及び意義

細胞間接着は、多細胞体制を維持するために必須の構造的要素だが、そのための主要な役割がカドヘリンによって担われている。しかしカドヘリンの機能として、静的に細胞を結びつけるだけでなく、それ自体の活性制御を通じて細胞間接着に動的特性を与え、細胞の再編成などを可能にしていることが期待される。さらに、細胞内機構を動かすためのシグナル生成活性を持つことも予想される。カドヘリンは、カテニンと総称される分子群（ $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$ , p120-カテニンなど）と複合体を形成しており、これらが細胞内シグナル系との接点として働く可能性が高い。本研究では、カドヘリン・カテニン複合体と相互作用する種々の分子の機能について理解を深めながら、それらを介して生じる新しいシグナル系、また、それによって制御される新たな細胞行動の様式を探った。研究には古典的カドヘリン中心に据え、これに、機能が未知であった脊椎動物の Fat1 カドヘリンも加えた。主要な研究目標として以下の項目の解明を掲げた。1) カドヘリン系と相互作用する新規 RhoGEF の機能、2) 細胞間接着におけるカドヘリンのダイナミクス、3) カドヘリンシステムと微小管の相互作用、4) Fat カドヘリンの機能、5)  $\alpha$ -カテニンによるシナプス動態の制御。以上の研究の達成により、細胞社会を維持するための新機構が明らかになるだけでなく、その破綻によって生じる細胞の病理、例えば、がん転移の機構解明などに寄与することが期待される。

##### (2) 研究成果の概要

カドヘリン分子群は、古典的カドヘリンとそれ以外の多数の分子種に分かれ、細胞間の接着及び相互作用に関わると考えられている。本研究では、古典的カドヘリンと Fat カドヘリンに焦点を当て、これらの分子が関与する未知の細胞シグナル系の探索に取り組んだ。その結果、細胞生物学的な成果として、1) Cdc42 特異的 RhoGEF Tuba が、NWASP の活性調節を通じて細胞間境界の張力を調整することにより、細胞輪郭の形状を制御すること、2) カドヘリン分子がアクチンの retrograde flow を使い細胞境界の底部から頂端部に向かって動いていること、そして、これが細胞の移動と関係すること、3) カドヘリン結合分子 p120カテニンが、微小管と相互作用しその安定性に寄与すること、4) これまで機能が未知であった Fat1 カドヘリンが、VASP を介してアクチン重合を制御しながら、細胞の基底側での接着に重要な役割を果たすこと、などを発見し、カドヘリンと細胞骨格系の新たな連携システムの存在を明らかにした。さらに、神経生物学分野では、1) カドヘリン結合分子・N-カテニンが海馬興奮性シナプス結合の安定性のために必須であること、2) NMDA レセプターの活性化によりカドヘリン結合因子・ $\beta$ -カテニンが核内に移行し特定の遺伝子を活性化すること、そして、同様なシグナル系がマウスの新環境探索行動によっても働くこと、など予想外の発見ができ、カドヘリン-カテニン系と神経活動との新しい関係を構築することができた。

#### 5. 審査部会における所見

A+（期待以上の研究の進展があった）

多細胞体制を維持するために細胞—細胞間物理的連結は必要不可欠の機構である。それを担うカドヘリンシステムの解明を、その発見者である研究代表者らが現在も世界的な中心拠点として推し進めている事は多くの評価者が認めるところである。成果 1) GEF tube による細胞輪郭形状の制御 2) p120 カテニンを介する微小管との相互作用 3) fat カドヘリンによる基底膜側での接着 4)  $\alpha$ N-カテニンを介したシナプスの構造的安定等は物理的連結に関する研究が順当に発展した成果として評価された。一方、カドヘリンシステムが転写制御因子として核内移行シグナルに関与している事はもう一つの側面として発展が期待される課題であった。神経系において、従来から明らかになっている Wnt シグナルではなく、NMDA シグナルによって活性化される事を明らかにした点は期待以上の成果であった。同様に、極めて重要で注目すべき発見は、カドヘリンフローである。従来“静的”に物理的接着を担っていると認識されていたカドヘリンシステムが、実は細胞の基底面から頂端部に向けて動いている事を明らかにしたことは、全く新しい概念の提唱である。この細胞接着装置の“動的特性”を含めた包括的な研究をさらに in vivo へも展開し、今後も細胞生物学の世界をリードし続ける事を期待する。