

細胞接着とシグナル伝達による細胞の形態形成機構

Roles of Cell Adhesion and Signaling in Cell Morphogenesis

高井 義美 (YOSHIMI TAKAI)

神戸大学・大学院医学研究科・教授



研究の概要

個体を構成する細胞は、様々な細胞形態をとって固有の機能を発揮する。また、細胞形態の変化は、個体が環境に適応して生存するために必須である。本研究は、ネクチン-アフアディン系を中心とした細胞接着機構や細胞内シグナル伝達系の解析を軸として、上皮細胞および神経細胞における細胞の形態形成および形態変化の分子機構を解析する。

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：機能生物化学

キーワード：細胞接着、細胞内シグナル伝達

1. 研究開始当初の背景

個体中のそれぞれの細胞が、様々な細胞形態をとることは、発生過程における臓器・組織形成において必要不可欠である。また、各臓器・組織を構成する細胞の形態は不変ではなく、外的環境や様々な刺激などに反応して柔軟に変化する。細胞形態の変化は、個体が環境に適応して生存していくために必須であり、細胞形態の不可逆的破壊は臓器・組織の機能の低下、さらには、生命の危機につながり得る。このような観点から、細胞の形態形成機構を解析することは生物学的にも医学的にも重要である。

2. 研究の目的

本研究は、研究代表者らがこれまでに研究してきた細胞接着分子ネクチン-アフアディン系とネクチン様分子 (Nec1) およびその下流のシグナル伝達分子を軸に、上皮細胞と神経細胞における形態形成と形態変化の分子機構を解明することを目的とする。

3. 研究の方法

1. 上皮細胞におけるAJ (アドヘレンスジャンクション) とTJ (タイトジャンクション) の位置決定機構と細胞丈の決定機構

上皮細胞で、TJがAJの頭頂側に形成される機構を、線維芽細胞で種々の細胞接着分子や細胞極性因子を色々な組み合わせで発現させる再構築実験により解析する。さらに、上皮細胞と同様に細胞丈を高くする機構をNec1など

に着目して解析する。

2. EMT (上皮間葉転換) とMET (間葉上皮転換) における形態変化の分子機構

細胞の遊走開始時の運動先導端の形成過程や細胞接着形成時における低分子量Gタンパク質、アフアディンおよびその結合タンパク質、ネクチンやNec1などの働きを検討する。

3. 神経細胞におけるシナプスの形成・リモデリング機構と軸索の選択的形成機構

神経細胞のシナプス形成、リモデリングや軸索の選択的形成機構におけるネクチン、アフアディン、ZOタンパク質、インテグリンや低分子量Gタンパク質の役割を上皮細胞の接着機構と対比させながら検討する。

4. これまでの成果

1. 上皮細胞におけるAJとTJの位置決定機構と細胞丈の決定機構

1-1. 線維芽細胞を用いたAJとTJの再構築

従来はTJがAJの頭頂側に形成されるにはカドヘリンが必須であると信じられていたが、カドヘリンではなくネクチンが必須であることを解明した。また、AJがベルト様に細胞頭頂部の全周をとりまく構造を形成するのに重要な因子としてPLEKHA7を同定した。

1-2. AJとTJの位置決定機構

TJがAJの頭頂側に配置する位置決定機構には、ネクチンとJAMに加え、線維芽細胞で未発現の極性因子であるPar-3、aPKC、Par-6、Crb3、Pals1、Patjの発現が必須であった。

1-3. 細胞丈の決定機構

細胞丈の決定には、微小管の配向に関わる因子LL5aが関与している可能性を示した。

2. EMTとMETにおける形態変化の分子機構

2-1. 運動先端端の形成に關与する分子機構

運動先端端における方向性を持った細胞運動制御の分子機構として、ネクチンに結合していないアフアディン、低分子量Gタンパク質の周期的な活性化・不活性化、およびアフアディン結合タンパク質 ADIP の重要性を説明した。

2-2. Nectin-2 を介した形態変化の分子機構

Nectin-2 が、ヘミデスモソーム構造の崩壊抑制作用、皮膚の傷の修復過程の抑制作用、がん細胞の運動や生存の抑制作用をもつことを説明し、これらの機構は、がんの浸潤・転移にも重要な働きをもつことを示した。

2-3. Nectin-5 を介した形態変化の分子機構

Nectin-5 は、VEGF による血管新生の制御や、微小管の誘導を介した細胞運動の制御に関わることを説明した。また、Nectin-5 の過剰発現は、肺腺がん患者において独立した予後不良因子であった。

2-3. 口蓋発生における形態変化の分子機構

口蓋発生では、上皮細胞の極性の変化などの形態変化を介して、左右の上皮層同士の癒合が生じることを説明した。

2-4. METにおける形態変化の分子機構

運動する細胞同士が接触した後に細胞間接着構造を形成していく過程での Nectin-5 とネクチン-3 およびアフアディンの結合には、ポジティブフィードバック機構が働くことを説明した。

3. 神経細胞におけるシナプスの形成・リモデリング機構と軸索の選択的形態形成機構

3-1. 神経細胞におけるシナプスの形成機構

シナプスの形成過程での樹状突起におけるスパインの形態形成や、前シナプスのアクティブゾーン構造および後シナプス構造の形成におけるアフアディンの働きを説明した。さらに、初代培養神経細胞を用いて、ZO-1の軸索および樹状突起のスパイン形成と伸長作用を説明した。EphA4の細胞内ドメインはRacの活性化を介して樹状突起のスパイン形成も促進することを示した。

3-2. 神経細胞におけるリモデリング機構

神経前駆細胞特異的なアフアディンノックアウトマウスを用いて、記憶や学習と密接に関連する海馬CA3領域のシナプス形成とリモデリングにおけるアフアディンの重要性を説明した。

3-3. 軸索の選択的形態形成機構

現在解析中である。

4. 聴覚上皮組織の形態形成の分子機構

マウス内耳蝸牛管の聴覚上皮では、有毛細胞と支持細胞が市松模様様に配列しているが、この細胞配列にはそれぞれの細胞に発現しているネクチン-1 と-3 の結合が必須であることを解明した。また、これらのネクチンの結合は有毛細胞の形態やその表面の毛の形態と配向（平面内細胞極性）にも重要であることも見出した。

5. 今後の計画

研究は順調に進んでいるので、当初の研究計画に沿って上皮細胞と神経細胞における形態形成と形態変化の分子機構の解明を行っていく。本研究を通じて、ネクチンを介した細胞接着が組織の形態形成においても重要な役割をもつことが明らかになったので、さらに幅広い検討を行っていく。

6. これまでの発表論文等

発表論文（計 42 件、総説を含む。）：

Togashi, H., Kominami, K., Waseda, M., Komura, H., Miyoshi, J., Takeichi, M., and Takai, Y. Nectins establish a checkerboard-like cellular pattern in the auditory epithelium. *Science*, 333, 1144-1147, 2011.

Fukumoto, Y., Kurita, S., Takai, Y., and Ogita, H. Role of scaffold protein afadin dilute domain-interacting protein (ADIP) in platelet-derived growth factor-induced cell movement by activating Rac protein through Vav2 protein. *J. Biol. Chem.*, 286, 43537-43548, 2011.

Mizutani K., Kawano, S., Minami, A., Waseda, M., Ikeda, W., and Takai, Y. Interaction of nectin-like molecule 2 with integrin $\alpha 6\beta 4$ and inhibition of the disassembly of integrin $\alpha 6\beta 4$ from hemidesmosomes. *J. Biol. Chem.*, 286, 36667-36676, 2011.

Inoue, E., Deguchi-Tawarada, M., Togawa, A., Matsui, C., Arita, K., Katahira-Tayama, S., Sato, T., Yamauchi, E., Oda, Y., and Takai, Y. Synaptic activity prompts γ -secretase-mediated cleavage of EphA4 and dendritic spine formation. *J. Cell Biol.*, 185, 551-564, 2009.

報道：

神戸新聞、耳の最奥部 細胞接着の構造解明、平成23年7月29日

朝日新聞、「内耳」形作る遺伝子特定、平成23年8月11日

ホームページ：

<http://www.med.kobe-u.ac.jp/mcb/>