

## 【基盤研究(S)】

### 生物系(生物学)



#### 研究課題名 細胞接着とシグナル伝達による細胞の形態形成機構

神戸大学・大学院医学研究科・教授

たかい よしみ  
高井 義美

研究分野：生物学

キーワード：細胞情報伝達機構

#### 【研究の背景・目的】

個体中のそれぞれの細胞は様々な細胞機能を発揮するためにそれぞれ特異的な細胞形態をとる。また、個々の細胞形態は不変なものではなく、外的環境や様々な刺激などに反応してその形態を柔軟に変化させる。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機能の低下、さらには、生命の危機につながり得る。したがって、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極めて重要であるが、その解析は十分には進んでいない。本研究では、申請者らが見出した新規接着分子ネクチン-アフアディン系やこれらの分子が制御するシグナル伝達系に着目して、各種細胞の形態形成機構について詳細に検討する。

#### 【研究の方法】

上述の研究計画の達成に向けて、以下の3点について研究を実施する。

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

上皮細胞では細胞間接着形成が完成すると、細胞間接着部位で側基底側領域と頭頂側領域が分離し、TJがAJの頭頂側に形成されるがこの分子機構は不明である。この問題をAJとTJ構造を持たない線維芽細胞を用いた再構築実験系で解析する。申請者らはすでに、ネクチンとJAMの2種類の接着分子が、線維芽細胞でのAJ構造とTJ構造の再構築に必要不可欠であることを見出している。しかし、再構築されたAJ構造とTJ構造は上皮細胞に見られるような完全なものではなく、両者の位置関係が逆転していた。これらの点を完全なものにするためにさらに必要な因子を探索する。

##### (2) 上皮-間葉転換(EMT)と間葉-上皮転換(MET)における形態変化の分子機構

EMT初期過程では、上皮細胞のコロニー端で先端導端が形成され、その部位の細胞が遊走し始める。この遊走開始時にみられる先端導端形成の機構に低分子量Gタンパク質などのシグナル分子やネクチン-アフアディン系がどのように関与しているか検討する。また、ネクチンと構造上類似するネクチン様分子がEMTに関わる分子機構についても解析する。逆に、METに関しては、上述したL線維芽細胞の形態から上皮細胞の形態を再構築する系を応用して検討する。

##### (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態形成機構

軸索が別の神経細胞の樹状突起と接着してシナプスを形成する際、Puncta adherentia junction (PAJ)部位には、ネクチン-アフアディン系が集積する。また、PAJの内側に存在するアクティブゾーンとシナプス後肥厚には、それぞれCASTやS-SCAMなどが存在することを申請者らが見出し、これらの分子がシナプス形成において重要な役割を果たしていることも明らかにしている。本研究では、これらの研究成果をさらに発展させて、神経細胞の形態形成機構を解析する。

#### 【期待される成果と意義】

これまでの細胞の“形”に関する先行研究に加えて、本研究において、新規接着分子ネクチンおよびその関連分子に着目して、シグナル分子、細胞間接着および細胞-基質間接着の相互作用が細胞形態に及ぼす作用を統合的に検討することにより、種々の細胞の形態形成機構の重要性とその分子機構を解明できると考える。その成果は、細胞の形態形成機構に関する研究分野の新展開となるだけでなく、高等生物における生命現象全般の分子機構解明に向けた端緒にもなり得る。以上の点から、本研究は生物学および医学研究の発展において大きく貢献するものと考えられる。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Takai, Y., Miyoshi, J., Ikeda W., and Ogita H. Nectins and nectin-like molecules: roles in contact inhibition of cell movement and proliferation. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 9巻, 603-615, 2008年
- Takai, Y., Ikeda, W., Ogita, H., and Rikitake, Y. The Immunoglobulin-like cell adhesion molecule nectin and its associated protein afadin. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 24巻, 309-342, 2008年

#### 【研究期間と研究経費】

平成21年度-25年度

160,000千円

ホームページ等

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