

**【基盤研究(S)】**  
**生物系 (生物学)**



**研究課題名** ホスホイノシタイドによる細胞ダイナミズムの制御

神戸大学・大学院医学研究科・特命教授 **竹縄 忠臣** たけなわただおみ

**研究分野**: 細胞生物学

**キーワード**: 細胞膜、イノシトールリン脂質、膜の形作り、細胞動態

**【研究の背景・目的】**

細胞膜はホルモンや増殖因子などの外界刺激を受けて、細胞が増殖、分化、運動へと向うシグナルを細胞内へ発生する基地となる。基本的にはリン脂質を2重層とする細胞膜基本構造に様々な蛋白質が相互作用する事により、細胞膜上でシグナルが発生する。細胞膜の成分の中でもイノシトールリン脂質類(ホスホイノシタイド)がその中心的役割を果たし、IP3やジアシルグリセロールといった2次メッセンジャーの産生脂質として働き、それ以外にも、脂質そのものが細胞内情報伝達や膜輸送、細胞骨格制御など様々な機能制御に関与していることが分かってきた。またこれらの脂質代謝の乱れが癌や糖尿病を始めとする、様々な疾病の原因になることも分かり、ホスホイノシタイドの重要性がますます認識されている。

我々はホスホイノシタイドが膜上の基点となり、様々な結合蛋白質を介して細胞運動や細胞の形作りなどを制御している事を明らかにしている。しかしホスホイノシタイドが関与する実際の生命現象(運動、物質取り込み、細胞接着など)において具体的に「どのような分子が膜を変形させ、運動機能発現を引き起こしているのか」はその作用機序を含め全く分かっていない。本研究ではそれらの機能発現に中心的役割を果たすホスホイノシタイド結合蛋白質に絞り、運動機能発現に至るシグナル発生機序を解明する。

**【研究の方法】**

網羅的にスクリーニングして得たホスホイノシタイド結合蛋白質(400余)の中から膜変形活性、生理活性が興味深いPSTPIP1/2、PIR121/Sra1とSH3YL1という3種の蛋白質を選び、ファゴサイトーシス、マクロピノサイトーシスや細胞間接着への役割とその分子機序を調べ、具体的に「これらのホスホイノシタイド結合蛋白質がどのように細胞膜上で複合体を作り、特異的な膜の形を作ってシグナルを発生させダイナミックな動きを産み出すのか」を明らかにする。

**【期待される成果と意義】**

本研究では網羅的にホスホイノシタイド結合蛋白質を探し、400にも上がる候補から病気の発生に関与している脂質結合ドメインを有し、膜変形作用が今までの脂質結合ドメインとは異なる3種

の蛋白質をとり上げた。PSTPIP1/2はF-Barドメインという脂質結合領域を持ち、マクロファージの活性化に関与する。その変異は過剰活性化や慢性炎症を起こすことが知られている。PIR121/SraはWAVE2を介してアクチン重合を引き起こし、上皮細胞の細胞間接着を強固にして上皮系組織の特徴を保持させる蛋白で、その欠損は細胞間接着を弱め、上皮-間葉系転移を引き起こす。SH3YL1は新たな脂質結合ドメイン、SYLF(SH3 domain containing Ysc84-like 1)を持つ機能不明の蛋白質である。これら3種の新蛋白質の機能解明を通して、ホスホイノシタイド結合蛋白質が膜の形を作り、膜と細胞質蛋白質を結びつけるインターフェースとして働き、細胞のダイナミックな動きを制御するという機序を明らかにできれば癌や炎症など様々な病気の解明に繋がり、治療法の開発にも繋がるインパクト高い研究となる。

**【当該研究課題と関連の深い論文・著書】**

Takenawa T. and Suetsugu S. Coordinated regulation of membrane and cytoskeleton by WASP/WAVE family proteins and their binding partners. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 8, 37-48 (2007)

Itoh T., Hasegawa, J., Tsujita, K., Kanaho, Y., and Takenawa, T. The tyrosine kinase Fer is a downstream target of the PLD-PA pathway that regulates cell migration. *Sci Signal.* 2, ra52. (2009)

**【研究期間と研究経費】**

平成23年度-27年度  
154,900千円

**【ホームページ等】**

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