



「細胞の運動と形態を司るアクチン細胞骨格の制御とその個体での働き」

(平成 13～17 年度 特別推進研究「低分子量 G 蛋白質 Rho の情報伝達と生理的意義の研究」)

所属・氏名：京都大学大学院医学研究科・教授・成宮 周

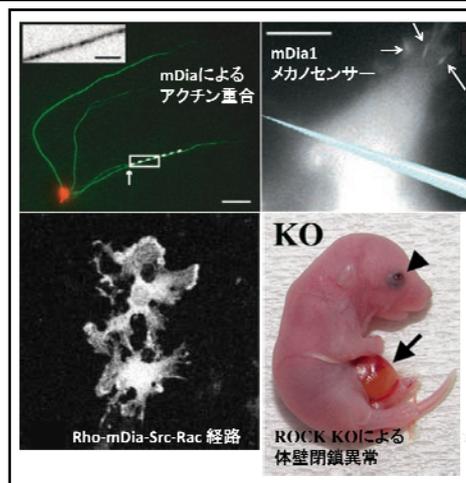
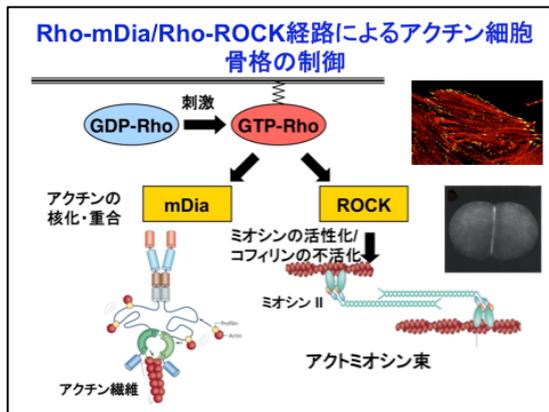
1. 研究期間中の研究成果

・背景（事象の初歩的な説明）

成宮らは、細胞の運動や形態を司るアクチン細胞骨格の制御に低分子量 G 蛋白質 Rho が必須であること、Rho が ROCK と mDia と称するエフェクター分子を活性化し、アクトミオシン束の形成と収縮を誘導することを明らかにした。しかし Rho シグナル伝達が細胞分裂、細胞移動、神経突起伸展など生理的機能や、細胞悪性化などの病態にどのように関わるかは不明であった。

・研究内容及び成果の概要

- ①mDia がアクチン重合の先端にあって真っすぐで長いアクチン線維形成を触媒していることを示した。
- ②Rho-mDia 経路が Src による Cas リン酸化を介して Rac 活性化によるラッフル膜形成を促すこと、さらに mDia が細胞への外力に対するセンサーとして働くことも明らかにした。
- ③神経突起伸展促進に mDia が必須であることを示した。
- ④細胞分裂に伴う染色体分離に Cdc42-mDia 経路が関わること、細胞質分裂における Rho エフェクター citron の局在化機構を明らかにした。
- ⑤ROCK によるアクトミオシン束が体壁の閉鎖に働くこと、ROCK 阻害薬が眼圧低下と眼房水の流出を促すことを示した。



2. 研究期間終了後の効果・効用

・研究期間終了後の取組及び現状

- ①mDia の活性化が細胞膜への局在化と単量体アクチン濃度により局所的に制御されていることを示した。mDia がアクチン線維に沿って回転しながらアクチン線維を重合することも示した。
- ②mDia が癌遺伝子 v-Src の細胞膜移行を起こし、細胞悪性化と腫瘍形成を促進することを示した。mDia が免疫系や神経系の細胞移動に関わることを遺伝子欠損マウスを作成して示している。
- ③脊髄損傷後の軸索再生が ROCK 欠損マウスで促進されることを示した。また、mDia 欠損マウスにおける神経投射異常を発見した。
- ④mDia2 が anillin との結合を介して細胞質分裂に伴う収縮環を安定化すること、Rho が微小管形成中心における aurora A キナーゼを介して細胞周期とくに G2/M 期移行を制御することを示した。
- ⑤遺伝子欠損マウスを用いて、ROCK が個体発生時の血管形成に必須であること、卵細胞周囲におけるマトリックス形成を促進して受精に抑制的に働くことを示した。さらにヒト ES 細胞の細胞死が ROCK 依存的に起こり、ROCK 阻害薬がヒト ES 細胞の維持に有用であることを示した。

・波及効果

外力に対する細胞反応を対象とした新しい学問領域「mechanobiology」の形成を促し、生物学全般の発展に貢献した。アクチン制御、染色体・細胞質分裂といった細胞生物学の基本命題において新たな概念を提唱し、遺伝子欠損マウスの解析からは、細胞形態制御に着目した発生生物学的知見を報告した。さらに Src 変異による腫瘍形成のメカニズム解明や ROCK を標的とする緑内障治療薬、神経突起再生促進薬としての可能性を開拓した点で、医学的貢献も大きい。