

課題名：形態形成における微小管細胞骨格の役割の解析

氏名：清末優子

機関名：独立行政法人理化学研究所

1. 研究の背景

細胞骨格(細胞の骨組み)は、細胞とその集合体である個体を形づくり、恒常性を維持するために必須な基盤構造である。しかし、個々の細胞の中での細胞骨格の振る舞いが、周囲の細胞集団にどのような作用を及ぼして生命を維持しているのか、その全体像は不明である。細胞骨格のひとつ**微小管**は“向き”がある繊維状構造で、この“向き”を利用した指向性物質輸送のレールとして機能している。従って、微小管の正しい向きと配置は生命機能に重要である。

本研究者はこれまでに、微小管の向きや配置を決めるメカニズムの解明を目指し、その中で、微小管先端の先端に特異的に結合してその挙動や配置を制御する分子群、“**微小管プラス端集積因子(+TIPs)**”を見出した。+TIPs分子群は、細胞内構造に結合する分子と共に分子複合体を形成し、細胞表層などに微小管プラス端を捕捉する(3ページ図4)。微小管が輸送のためのレールであることを考えれば、細胞表層における微小管捕捉領域は細胞の内外をつなぐ輸送のターミナルとして機能していると予想されるが、実際には、微小管捕捉因子に依存した輸送の“積み荷”は特定されていない。

2. 研究の目標

そこで本研究課題では、正しく配置された微小管に沿って運ばれ細胞外に放出される、生命機能にとって重要な“積み荷”を特定し、その物質が個体発生において周囲の細胞や組織の形態や機能を調節するメカニズムを明らかにすることで、微小管捕捉機構の生物学的意義を明らかにすることを目標としている。そのために、微小管捕捉因子に依存して細胞外に分泌される因子を探索し、特定された因子と微小管捕捉因子の発生や組織形態形成における役割を、培養細胞、器官培養、マウスを用いて解析する。また、細胞分化や形態形成に関与する新規な微小管配向制御機構の探索と、そこでの“積み荷”の探索を引き続き行う。

3. 研究の特色

本研究課題は、生化学的な物質の特定と、高精細なイメージングによる分子機能解析を組み合わせる行う。直径25ナノメートルの微細な繊維である微小管の個体の中での解析は、既存の技術のみでは困難であるため、個体や組織の中の微細構造を解析する手法の開発も並行して行っている。

4. 将来的に期待される効果や応用分野

近年のシステムチックな遺伝子解析や分子機能解析の結果、その重要性を裏付けるように、微小管や微小管制御因子の異常とヒトの病気との関連が次々と明らかになっている。本研究で見出された新規な物質やメカニズム、ならびに解析技術は、基礎生物学のみならず、医学や創薬への貢献が期待できる。

微小管細胞骨格：分子モーターによる能動輸送のためのレール

- ➔ 生理機能物質の適正な輸送のためには微小管の正しい配置が必要
- ➔ それでは、実際に輸送されている重要な物質は何か？

微小管配置の制御

微小管はチューブリンの重合体で、伸長と短縮を繰り返すダイナミックな繊維状構造(図1)。

適切な物質輸送のため、細胞の中で微小管は一定の向きやパターンに配置されている(図2)。

微小管の配置を決めるためには、ダイナミックな微小管先端を固定するメカニズムが必要である。



微小管先端に結合する分子群、**微小管プラス端集積因子(+TIPs)**はプラス端の位置決定に重要な役割を果たしている(図3,4)。

+TIPs分子群

EB1 (end-binding 1) family proteins

- EB1結合タンパク質
 - CLASP, CLIP-170
 - APC tumor suppressor protein
 - ACF7 etc...

図1 微小管のダイナミクス

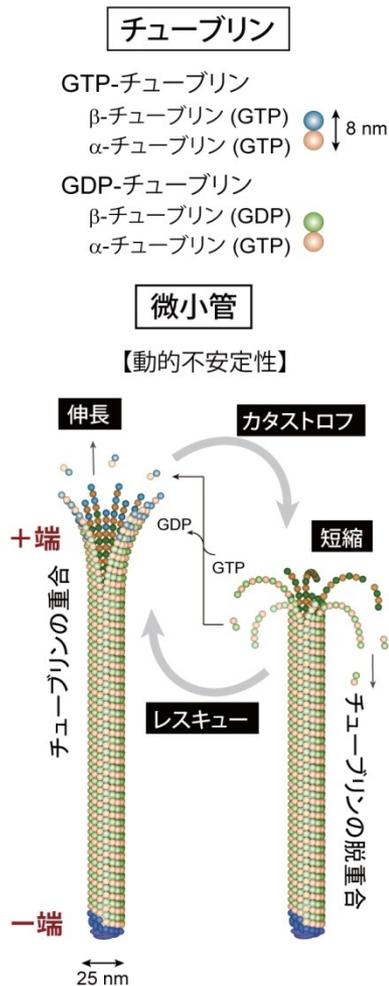
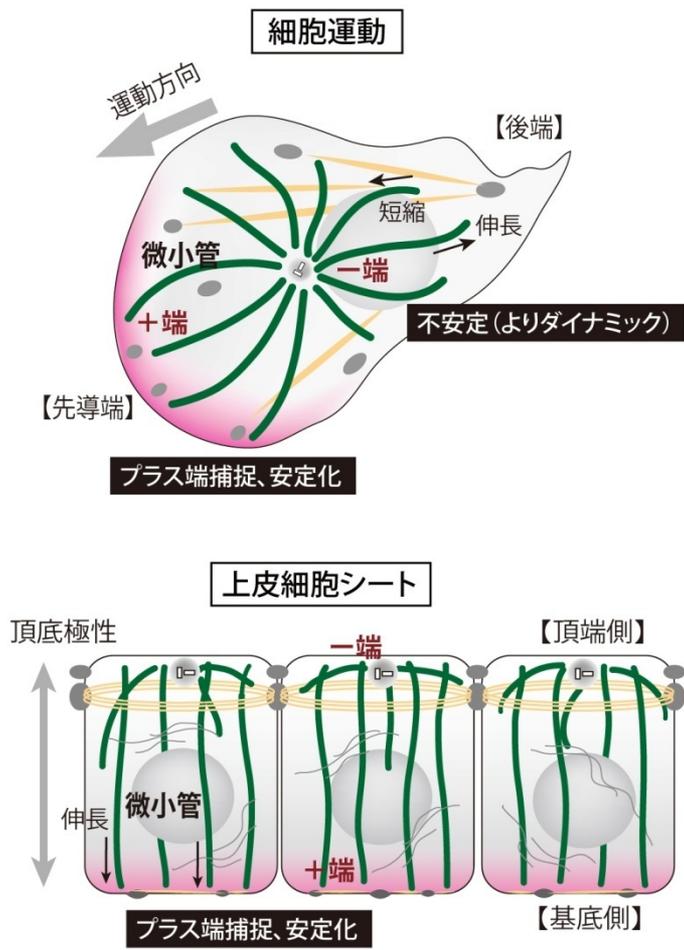


図2 微小管の細胞内配置



微小管プラス端の捕捉

EB1は全ての伸長する微小管先端に結合するが、CLASPやAPCなどは細胞辺縁に局在する(図3)。

+TIPs因子群は互いに相互作用し、細胞表面因子と複合体を形成することによって、微小管プラス端を細胞表面に捕捉する(例えばCLASPはLL5に依存; 図3, 4)。

細胞表面の微小管捕捉因子は、細胞外からのシグナルに応じて局在化され(例えばLL5は活性型インテグリン、図4)、細胞極性に依存した微小管配置に寄与している。

微小管捕捉領域は、重要な生体機能物質を細胞外に分泌するための輸送のターミナルとして機能するのでは?(図5)



微小管捕捉因子に依存して細胞外に分泌され、発生や組織形態形成に寄与する因子を特定することで、微小管と微小管捕捉因子の役割を明らかにする。

図3 微小管捕捉因子の細胞内局在

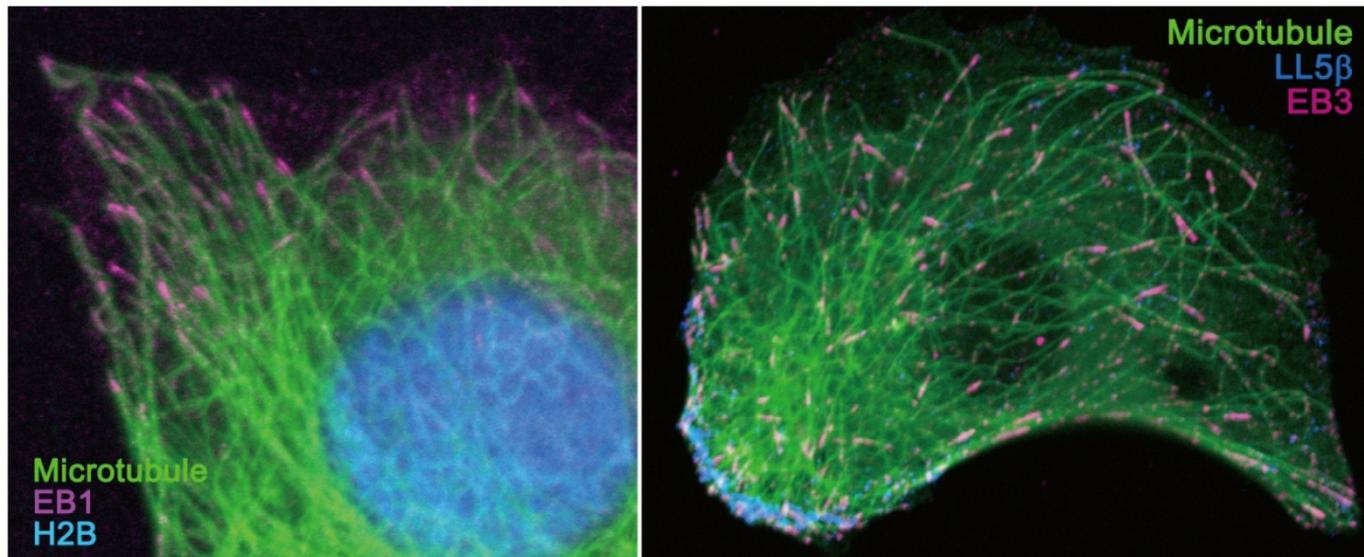
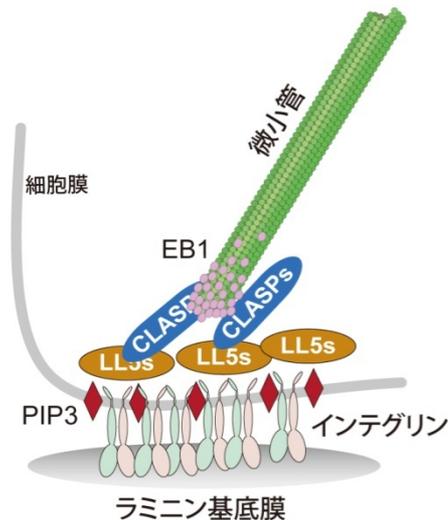


図4 微小管捕捉因子複合体の例



©2010 Hotta et al. Originally published in J. Cell Biol./VOL 189: 901-917. doi: 10.1083/jcb.200910095.

図5 仮想的な微小管捕捉因子依存性物質輸送、分泌と個体や組織におけるその作用

