

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成 23 年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	細胞膜メゾスケール構造構築とがん形成機構
研究機関・ 部局・職名	東京大学・分子細胞生物学研究所・准教授
氏名	末次 志郎

1. 当該年度の研究目的

本研究では、細胞形態の変化と細胞のがん化の関連について問題提起を行っている。細胞形態とは脂質膜の形態に他ならず、したがって、BAR タンパク質を含む脂質結合タンパク質のがん化に関わるシグナル伝達における役割を中心として解析する。

1. BAR タンパク質の機能制御に関して、酵母 two hybrid 法や質量分析法などにより結合タンパク質を同定し、BAR ドメインの結合が、BAR タンパク質の脂質膜結合、変形活性に及ぼす影響を検討する。

2. BAR タンパク質の3次元局在とがん細胞のかかわりについて、BAR タンパク質の RNAi 実験などは、Src の活性が BAR タンパク質によって調節される可能性を見出しているため、その作用機序を同定する。

3. 新規膜結合ドメインの同定に関して、疾患に関与するタンパク質に含まれる Ankyrin repeat が脂質に結合する可能性を見出しているため、Ankyrin repeat の脂質結合特異性を調べ、細胞機能との関連を検討する。

2. 研究の実施状況

1. BAR タンパク質ではヒトにおいては、70種以上が知られているが、特にがんとの関連で発現量の観点から注目される BAR タンパク質に IRSp53、PACSIN2、srGAP4 を見いだした。これらに関して結合タンパク質の同定を行い、候補タンパク質数十種を得た。興味深いことに、これらのうちいくつかは検索した BAR タンパク質のすべてにおいて同定された。いくつかについては、共沈法により実際の結合を確認した。立体構造解析については、研究を開始し、構造未知のものに対して結晶を得た。

2. IRSp53 は細胞の突起構造形成にかかわり、IRSp53 ががん細胞の特徴的な増殖様式である足場非依存性増殖に関わっていることを見いだした。足場非依存性増殖の機構は全く不明であったが、IRSp53 は細胞の突起構造形成にかかわるので、がん細胞に特徴的に見られることが多い突起構造が、このような足場非依存性増殖のための分子集積の場所である可能性を見いだした。また細胞周期の進行に従って発現量が変動していること等を見いだした。PACSIN2 については、がんの形成に重要な細胞小器官であるカベオラの形成および、カベオラのエンドサイトーシスに関わっていることを見いだした。また、PACSIN2 は、ある種のがんに重要な働きをするキナーゼである PKC によるリン酸化修飾によって制御されていることを見いだした。srGAP については、細胞の突起構造に関わると推定されるが、その機能は全く不明である。まず立体構造の解明を行うための結晶の作製に成功した。

3. Ankyrin repeat の脂質結合特異性の決定および、立体構造の解明のための結晶化を行った。

3. 研究発表等

雑誌論文 計 5 件	(掲載済み一査読有り) 計 5 件 The BAR Domain Superfamily Proteins from Subcellular Structures to Human Diseases Safari F. Suetsugu S. Membranes 2012 2 (1), 91-117; doi:10.3390/membranes2010091 Synergistic BAR-NPF interactions in actin-driven membrane remodeling. Suetsugu S, Gautreau A. Trends Cell Biol. 2012 Mar;22(3):141-50. Epub 2012 Feb 3. Review. Characterization of the EFC/F-BAR domain protein, FCHO2. Uezu A, Umeda K, Tsujita K, Suetsugu S, Takenawa T, Nakanishi H. Genes Cells. 2011 Aug;16(8):868-78. doi: 10.1111/j.1365-2443.2011.01536.x. Epub 2011 Jul 18. Essential role of PACSIN2/syndapin-II in caveolae membrane sculpting. Senju Y, Itoh Y, Takano K, Hamada S, Suetsugu S. J Cell Sci. 2011 Jun 15;124(Pt 12):2032-40. Epub 2011 May 24. BARドメインと細胞膜の相互作用 生化学 Vol 84, No1, p30- (2012) (掲載済み一査読無し) 計 0 件 (未掲載) 計 0 件
-------------------	--

会議発表 計 15 件	専門家向け 計 14 件 1. 末次志郎、「Molecular assemblies of mesoscale membrane structures involved in cancer」、京都大学 (吉田/桂キャンパス)、The 74 th iCeME SEMINAR、H23年4月13日、京都大学物質-細胞統合システム拠点 2. 末次志郎、「細胞膜形態決定の動作原理の解明」、第10回「生命システムの動作原理と基盤技術」領域会議、ホテル ザ・ルイガンス (福岡市)、H23年6月6~8日 3. 末次志郎、Molecular assemblies of mesoscale membrane structures involved in cancer、Imperial college London cancer research、ロンドン、イギリス H23年6月21日 4. 末次志郎、「Subcellular membrane structures mediated by the BAR domain proteins」、Cancer Research UK LRI、ロンドン、イギリス H23年6月22日 5. 末次志郎、The analysis of pacsin2 for membrane shape formation、IFOM Foundation, Institute FIRC of Molecular Oncology、ミラノ、イタリア、H23年6月28日 6. 末次志郎、Subcellular membrane curvature mediated by the BAR domain superfamily proteins、FEBS meeting、トリノ、イタリア H23年6月29日 7. 末次志郎、「Subcellular membrane curvature mediated by the BAR domain superfamily proteins」、理化学研究所 神戸研究所、H23年6月30日~7月1日、the RIKEN CDB-QBiC Joint Symposium 8. 末次志郎、Phosphorylation of pacsin2 for caveolae endocytosis、ロスコフ、フランス、H23年9月24~28日、CNRS Jacques Monod Conference 9. 末次志郎、「BARドメインタンパク質とアクチン繊維による細胞の微細な形態形成」、大阪大学大学院 基礎工学研究科 システム創成専攻 数理科学領域、H23年9月9日 10. 末次志郎、「NIH-Src細胞におけるBARドメインタンパク質のポドソーム形成と細胞増殖への関与」、名古屋国際会議場、H23年10月3~5日、第70回日本癌学会総会 11. 末次志郎、千里ライフサイエンスセンター、H23年10月26~28日、「細胞を創る」研究会 4.01 12. 末次志郎、BARドメインタンパク質とアクチン繊維による細胞膜の形態形成、H23年10月28日、
--------------------	--

様式19 別紙1

	<p>立命館大学総合理工学院</p> <p>13. 千住洋介、末次志郎 ポスター発表 Colorad Convention Center (米国)、H23年12月3～7日、2011 ASCB Annual Meeting</p> <p>14. 末次志郎、神戸大学、PACSIN2 のリン酸化による制御とカベオラのエンドサイトーシス H23年12月16日、膜生物学 GCOE 学術講演会</p> <p>15. 末次志郎、ポスター発表、Granlibakken Resort (米国)、H24年1月22～27日、KYSTONE SYMPOSIA on Molecular and Cellular Biology</p> <p>一般向け 計0件</p>
<p>図書</p> <p>計1件</p>	<p>Special Issue "Biological Membrane Morphogenesis"</p> <p>A special issue of Membranes (ISSN 2077-0375).</p> <p>Guest Editor Shiro Suetsugu</p> <p>http://www.mdpi.com/journal/membranes/special_issues/membrane_morpho</p>
<p>産業財産権 出願・取得状 況</p> <p>計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>研究室ホームページ http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/suetsugu/</p> <p>FEBS letters young group leader award 受賞の紹介 http://www.febsletters.org/content/younggroupleader</p>
<p>国民との科 学・技術対 話の 実施状況</p>	<p>「研究と大学生活」、H23年9月3日、遺愛女子中学高等学校、中学高校生、50人</p> <p>特別講義として、とくに大学に進学を希望する生徒を対象に、大学と高校の違い、大学での研究の役割について講演し、さらに、細胞の形態と癌に関する研究内容について紹介した。大変好評で、非常にモチベーションの増加につながったと連絡を頂いた。来年度も実施予定。</p> <p>「細胞の形態形成の仕組みと癌」、H23年11月24日、神奈川県立光陵高等学校、高校生、50人</p> <p>大学の出張授業の一環として、他の大学から来られた先生方とともに、大学の研究について紹介した。私は癌形成や細胞の形態形成に関する生物学の講義を行った。他の先生は生物系1名、理工系2-3名、文系5名。大変好評で来年度も実施予定。</p> <p>「細胞の形作りのメカニズム」、H23年12月05日、長崎北陽台高等学校、高校生、20人</p> <p>研究所見学のために東京大学分子細胞生物学研究所を訪問された高校生に対して、細胞の形態形成や癌形成について講義し、簡単に細胞の観察の実習を行ったところ、大変興味を持ったとの連絡を頂いた。大変好評で来年度も実施予定。</p>
<p>新聞・一般雑 誌等掲載</p> <p>計1件</p>	<p>Featuring... Shiro Suetsugu: winner of the 2011 FEBS Letters Young Group Leader Award. Interview by Daniela Ruffell.</p> <p>Suetsugu S.</p> <p>FEBS Lett. 2011 Jun 6;585(11):1504-5. Epub 2011 May 1.</p>
<p>その他</p>	

4. その他特記事項

FEBS letter young investigator award を受賞し FEBS meeting (イタリア、トリノ)においてプレナリーレクチャーを行った。

<http://www.febsletters.org/content/younggroupleader>

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001457931100322X>

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	125,000,000	86,310,000	0	38,690,000	0
間接経費	37,500,000	25,893,000	0	11,607,000	0
合計	162,500,000	112,203,000	0	50,297,000	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	84,332,478	0	0	84,332,478	77,581,951	6,750,527	0
間接経費	25,893,000	0	0	25,893,000	25,893,000	0	0
合計	110,225,478	0	0	110,225,478	103,474,951	6,750,527	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	70,859,220	超解像顕微鏡,膜蛋白質結晶化用ナノリッター分注システム 他
旅費	503,103	France CNRS Jacques Monod Conference 参加 他
謝金・人件費等	5,508,778	研究員人件費
その他	710,850	塩基配列解析サービス 他
直接経費計	77,581,951	
間接経費計	25,893,000	
合計	103,474,951	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
膜蛋白質結晶化用ナ ノリッター分注システ ム	TTP LABTECH社製 膜蛋白質結晶化用 ナノリッター分注シ ステム(mosquito LCPシステム S10)	1	18,994,500	18,994,500	2011/8/25	東京大学
液体クロマトグラフイ ー	GEヘルスケア社製 液体クロマトグラ フィー AKTApurifi er10ベースシステ ム(Frac-920含む)	1	7,276,500	7,276,500	2011/5/19	東京大学
システム偏光顕微鏡	オリンパス社製 シ ステム偏光顕微鏡 BX53-33P-0	1	1,332,922	1,332,922	2011/6/16	東京大学
超解像顕微鏡	ニコン社製 超解像 顕微鏡 N-STORM	1	31,395,000	31,395,000	2011/7/21	東京大学
共焦点顕微鏡FV1000 405 レーザー	オリンパス社製 共 焦点顕微鏡FV1000 405 レーザー	1	2,414,212	2,414,212	2011/8/11	東京大学