

課題番号	LS031
------	-------

**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24年度)**

本様式の内容は一般に公表されません

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

<p>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。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 を見いだしている。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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ている。本年度は、がん細胞に特徴的に見られることが多い突起構造と細胞のがん化の関連について検討する。 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ている。本年度は、このカベオラのエンドサイトーシスが、細胞のどのような生理機能に関わっているか、および、細胞のがん化との関連について検討する。 srGAP4 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。本年度は、タンパク質の立体構造の解明を行う。 新たな脂質結合ドメインを同定し、その機能構造解析を行う。

2. 研究の実施状況

<ol style="list-style-type: none"> IRSp53 が、がんの浸潤に重要なポドソーム形成においてアクチン繊維を調節する N-WASP および VASP と協同することを見いだした。さらに、IRSp53 の膜結合ドメインである I-BAR ドメインの結合タンパク質として、癌抑制遺伝子ファミリータンパク質の一つを見いだした。このタンパク質と I-BAR ドメインの結合は癌抑制遺伝子産物の核移行を調節していること、また、この相互作用は細胞の増殖に重要な役割を果たしていることを見出した。この癌抑制遺伝子産物は、突起構造の形成を抑制すると考えられる。 PACSIN2 が、がん化に重要な役割を果たすタンパク質キナーゼである PKC によってリン酸化されることは、カベオラの細胞膜からの消失、すなわちエンドサイトーシスを開始させるために重要であることを見いだした。カベオラは、がんなどさまざまな細胞機能に関わる受容体やイオンチャネルの集積する細胞膜上のメゾスケール構造である。カベオラのエンドサイトーシスは、PKC の活性化に伴い観察され、低浸透圧で細胞を処理した場合の他、さまざまな場合にみられることから、細胞の恒常性の維持に重要な役割を果たしていると考えられる。 srGAP については、前年度に得られた結晶では立体構造の解析に十分な反射データが得られなかった。タンパク質の結晶の改善を試み、単結晶を得ることに成功した。 新たな脂質結合ドメインとして今までタンパク質結合ドメインとして定義されていた、ヒトにおいては200種以上のタンパク質に存在するタンパク質ドメインを見だし、その脂質との共結晶解析に成功した。また、脂質との相互作用が生理機能に重要なイオンチャネルの機能制御に重要であることを見いだした。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 4 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 4 件 Oikawa T, Okamura H, Dietrich F, Senju Y, Takenawa T, <u>Suetsugu S</u>. IRSp53 mediates podosome formation via VASP in NIH-Src cells PLoS ONE 2013; 8 (3): e60528</p> <p>Itoh Y, Bröcker MJ, Sekine S, Hammond G, <u>Suetsugu S</u>, Söll D, Yokoyama S. The decameric structure of SelA reveals the bacterial selenocysteine formation mechanisms Science 2013; 340:74–78.</p> <p>Higuchi M, Kihara R, Okazaki T, Aoki I, <u>Suetsugu S</u>, Gotoh Y. Akt1 promotes focal adhesion disassembly and cell motility through phosphorylation of FAK in growth factor-stimulated cells. J Cell Sci. 2012 Dec 21. [Epub ahead of print]</p> <p><u>Suetsugu S</u>. Activation of nucleation promoting factors for directional actin filament elongation: allosteric regulation and multimerization on the membrane. Semin Cell Dev Biol. 2013 [Epub ahead of print]</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件 (未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 10 件</p>	<p>専門家向け 計 10 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 岡村瞳、末次志郎 「Involvement of IRSp53 in podosome formation and proliferation of NIH-Src cells」、ポスター発表、神戸国際会議場、H24 年 5 月 31 日、第65回日本細胞生物学会・第45回日本発生学会合同大会 2. 千住洋介、末次志郎 「The regulation of PACSIN2 in caveolae」、ポスター発表、神戸国際会議場、H24 年 5 月 31 日、第65回日本細胞生物学会・第45回日本発生学会合同大会 3. Safari Fatemeh、末次志郎 「網膜芽細胞腫などのがん細胞の細胞周期制御における IRSp53 の役割」、ワークショップ口演、さっぽろ芸文館、H24 年 9 月 20 日、第 7 1 回日本癌学会総会 4. 末次志郎 「The role of caveolae endocytosis on regulation of cell surface area」、Cancer Reseach UK、ロンドン、イギリス、H24 年 10 月 19 日 5. 末次志郎 「The role of caveolae endocytosis on regulation of cell surface area」、MRC laboratory for molecular biology、ケンブリッジ、イギリス、H24 年 10 月 22 日 6. 末次志郎 「How proteins shape flexible biological membranes: the discovery of a protein mold for membranes」ポツダム、ドイツ、H24 年 10 月 28 日、Japansee-German Frontiers of Sciences:JGFos 7. 末次志郎 「The role of caveolae endocytosis on regulation of cell surface area」、MDC ベルリン、ドイツ、H24 年 10 月 29 日 8. 末次志郎 「The role of caveolae endocytosis on regulation of cell surface area」、CNRS, Gif、フランス、H24 年 10 月 31 日 9. 末次志郎、岡村瞳 「ポドソームにおけるアクチン細胞骨格制御因子および膜形態制御因子のナノスケール局在」、ワークショップ口演、企画、福岡国際会議場、H24 年 12 月 12 日、第 35 回日本分子生物学会年会 10. 千住洋介、立川正志、望月敦史、末次志郎 「低浸透圧によるカベオラのエンドサイトーシスと細胞の表面積の調節」、シンポジウム口演、福岡国際会議場、H24 年 12 月 14 日、第 85 回日本生化学会年会 <p>一般向け 計 0 件</p>

様式19 別紙1

図書 計0件	
産業財産権 出願・取得状 況 計0件	(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件
Webページ (URL)	研究室ホームページ http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/suetsugu/
国民との科 学・技術対 話の 実施状況	<ol style="list-style-type: none"> 1. 「研究と大学生生活」、H24年9月28日、遺愛女子中学高等学校、中学高校生、50人 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。 2. 「細胞の形態形成の仕組みと癌」、H24年12月20日、神奈川県立光陵高等学校、高校生、50人 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。 3. 「細胞の形作りのメカニズム」、H24年12月05日、長崎北陽台高等学校、高校生、20人 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。 4. 「東大の研究室をのぞいてみよう!」、H24年12月21日 東大を訪問した高校生たち(20名) 5. 「東大の研究室をのぞいてみよう!」、H25年3月29日 東大を訪問した高校生たち(40名) 東京大学本部社会連携推進課の企画により、高校生に対して研究室見学を行い、タンパク質が細胞の 形態を作る仕組みとその研究手法について解説した。来年度以降も実施予定。
新聞・一般雑 誌等掲載 計0件	
その他	

4. その他特記事項

平成24年度科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学者賞を受賞

実施状況報告書(平成24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せん

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	17,770,000	20,920,000	0
間接経費	37,500,000	25,893,000	5,331,000	6,276,000	0
合計	162,500,000	112,203,000	23,101,000	27,196,000	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	6,750,527	17,770,000	0	24,520,527	23,358,577	1,161,950	0
間接経費	0	5,331,000	0	5,331,000	2,666,000	2,665,000	0
合計	6,750,527	23,101,000	0	29,851,527	26,024,577	3,826,950	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	12,814,405	インキュベーター、実験試薬等
旅費	645,660	学会参加研究打合旅費(神戸コンベンションセンター)他
謝金・人件費等	7,779,865	特任研究員人件費、技術補佐員人件費等
その他	2,118,647	塩基配列解析サービス、マウス輸送等
直接経費計	23,358,577	
間接経費計	2,666,000	
合計	26,024,577	

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
フォーマダイレクト ヒートCO2	ワケンビーク株式会社 製 インキュベーター-310	1	624,750	624,750	2012/4/9	
顕微鏡培養装置	(株)東海ヒット社製 INU BG2SF-ONICS-H1 R	1	1,776,600	1,776,600	2012/9/6	
循環式クリーンベン チ	十慈フィールド株式会社 幅1300mm NS-13B S	1	808,500	808,500	2012/9/27	
クリーンベンチ(標 準式)	ハナソニック株式会社製 MCV-91BNS-PJ、ガ スバーナー	1	690,060	690,060	2012/9/28	