

## 【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学 I)



### 研究課題名 個体での組織構築・恒常性における Rho-mDia 経路の役割

京都大学・大学院医学研究科・教授 なるみや しゅう  
成宮 周

研究分野：細胞医科学

キーワード：Rho、mDia、アクチン細胞骨格、細胞運動、細胞接着

#### 【研究の背景・目的】

細胞骨格、とりわけ actin 細胞骨格は、細胞の形態、接着、移動、増殖に大きな役割を果たしている。ここ 20 年の研究で、actin 細胞骨格の形成が、細胞の中でどのように制御され、上記過程に働くのかの大略が明らかになって来た。しかし、これらの解析は、殆どが培養系でなされたもので、培養細胞で明らかになった原理が、個体の組織でどのように働いているかは、不明な点が多い。そこで本研究では、低分子量 GTP 結合蛋白質 Rho の下流で actin 重合因子として働いている mDia (mammalian homolog of Diaphanous) を対象として、哺乳類細胞で発現している 3 種の mDia isoform の遺伝子欠損マウスを用い、それらの組織構築、組織恒常性、組織可塑性における働きを明らかにし、組織でのアクチン細胞骨格機能の原理を発見することを目的としている。

#### 【研究の方法】

mDia の各種 isoform 欠損マウスを用い、Rho-mDia 経路の、神経幹細胞制御、軸索ガイダンス、神経可塑性などの神経系の恒常性での役割、骨髄幹細胞制御や分裂、脱核など主に骨髄恒常性での役割、さらに、DMBA/TPA 投与による皮膚発ガンモデルや毛色などの皮膚恒常性での役割を解析する。これらすべてについて個体での in vivo の解析と培養細胞を用いた in vitro の解析を組み合わせ、個体での異常が細胞でのどのような分子機構に基づいているかを明らかにする。また、遺伝子欠損マウスでの解析を補完するものとして、in utero electroporation による遺伝子発現、RNAi を併用するほか、これら KO マウスが Cre-LoxP で作られている利点を生かして、適宜、組織・時期特異的な KO を作成する。

#### 【期待される成果と意義】

本研究の遂行で期待される主なる成果は、以下の 3 点である。

##### 1. 幹細胞の増殖と分化の調節機構の解明：

神経幹細胞および骨髄細胞の増殖異常の解析をおこなうことにより、幹細胞の増殖を制御する共通のアクチン依存性機構を明らかにすることが期待される。また、この知見を基盤とし、先天性の脳神経系発生異常や小児脳神経腫瘍の成り立ちを明らかにできるかもしれない。さらに、神経幹細胞は極性を有しているが、mDia-欠損マウスでは、

この極性が破綻しており、これを解析することで、組織での極性形成機構が明らかになることが期待できる。

##### 2. 神経可塑性における Rho-mDia を介したアクチン細胞骨格の意義：

mDia 欠損マウスを、コカインなどの薬物依存や慢性ストレスによる抑うつモデルに供することにより、これらにおける神経可塑性での mDia の関与とアクチン細胞骨格の機能を解析する。これにより薬物依存やうつ病の病態発現機構の一半を明らかにすることが期待される。

##### 3. 皮膚恒常性における Rho-mDia 経路の役割：

多くのがんで、Rho の過剰発現が報告されており、また、p53 に続く頻度の多いがん抑制遺伝子 DLC-1 が RhoGAP であることが報告されているが、Rho のがん化における役割は、はっきりしていない。DMBA/TPA による皮膚発ガンでの mDia の関与と役割を解析することで、Rho のがん化での寄与と機構を解明できると期待される。

以上を通じて、これまで、培養細胞での解析により見出された Rho シグナリングが個体の中でどのように働いているかを明らかにする。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Narumiya, S., Tanji, M. & Ishizaki, T. (2009) Rho signaling, ROCK and mDia1, in transformation, metastasis and invasion. *Cancer Metastasis Rev.*, 28, 65-76.

Sakamoto, S et al. Liprin- $\alpha$  controls stress fiber formation by binding to mDia and regulating its membrane localization *J. Cell Sci.*, in press

#### 【研究期間と研究経費】

平成 23 年度 - 25 年度  
126,000 千円

#### 【ホームページ等】

<http://www5.mfour.med.kyoto-u.ac.jp/snaru@mfour.med.kyoto-u.ac.jp>