

【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学 I)



研究課題名 Girdin ファミリー分子の機能と精神神経疾患・がんの病態形成における役割

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授

たかはし まさひで
高橋 雅英

研究課題番号：26221304 研究者番号：40183446

研究分野：実験病理学

キーワード：疾患モデル動物・機能分子

【研究の背景・目的】

細胞運動には様々な外的刺激と細胞内シグナル伝達分子が関与し、その異常が様々な疾患発症や病態形成に関わっている。申請者らが発見し、研究を進めてきたアクチン結合蛋白 Girdin は運動する細胞の先端で Akt キナーゼによりリン酸化を受け、アクチン線維の再構成を引き起こすことによりがん細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞、成体脳の新生ニューロンの運動を制御している。機能解析により Girdin はがん細胞の浸潤・転移能や血管新生、神経新生、海馬依存性の神経機能に重要な役割を果たすことが明らかになってきた。本研究の目的は、Girdin およびそのファミリー分子 Daple によって制御される細胞機能の詳細な分子機構および精神神経疾患・がんの病態形成における役割を各種遺伝子改変マウスの作成、結合蛋白の同定による機能解析を通じて、明らかにすることである。

【研究の方法】

1. Girdin および Daple の精神神経疾患およびがんの分子病態における役割：Girdin および Daple 遺伝子 (図1) の遺伝子改変マウスを用いて、両分子の精神神経疾患およびがんの病態形成における役割について個体レベルで解明する。Girdin, Daple の神経新生や海馬依存性の長期記憶などの神経機能における役割について、病理組織学的、細胞生理学的、行動解析により進める。Girdin および Daple 遺伝子改変マウスとがん好発系のマウスとの交配や腫瘍を移植することにより、腫瘍の増殖、浸潤・転移における役割、腫瘍の微小環境に及ぼす影響について解析する。

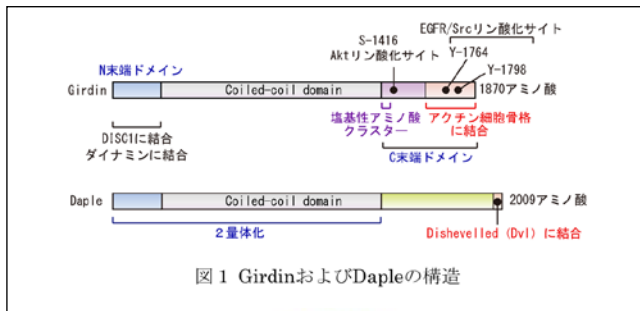


図1 GirdinおよびDapleの構造

2. Girdin および Daple の結合タンパクの同定と機能解析：Girdin および Daple 両分子の細胞運動制御を含む細胞内機能をさらに解明するため、それぞれの分子の N 末端領域と C 末端領域に結合する分子群の包括的検索を行い、機能解析を推進する。

3. Girdin のチロシンリン酸化による機能制御：Girdin は EGF receptor や Src によってもリン酸化をうけることが明らかになった。これらのチロシンリン酸化による Girdin の機能制御について培養細胞および遺伝子改変マウスを用いて解析する。

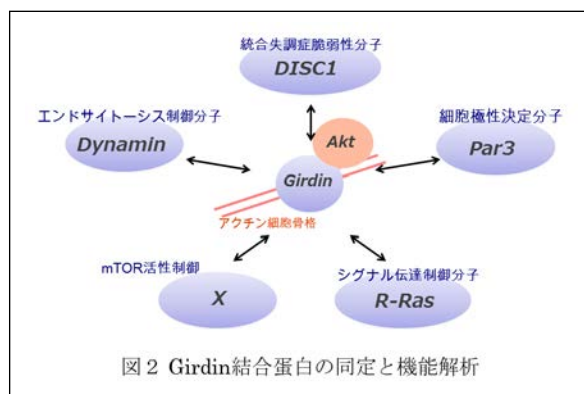


図2 Girdin結合蛋白の同定と機能解析

【期待される成果と意義】

本プロジェクトで Girdin および Daple の新たな結合分子の同定(図2)や作成する新規遺伝子改変マウスの解析を遂行することにより、がんの浸潤・転移や精神神経疾患の分子病態、さらに神経機能を含む細胞機能における Girdin と Daple の役割について新たな知見が得られ、この分野の研究の進展に大きく寄与できるものと考えられる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Ishida-Takagishi, M., Takahashi, M. et al. The Dishevelled-associated protein Daple controls the non-canonical Wnt/Rac pathway and cell motility. *Nature Commun.* 3: 859 (2012).
- Enomoto, A., Takahashi, M. et al. Roles of Disrupted in Schizophrenia 1 interacting protein Girdin in postnatal development of the dentate gyrus. *Neuron* 63: 774-787 (2009).

【研究期間と研究経費】

平成 26 年度 - 30 年度
149,800 千円

【ホームページ等】

<http://www.med.nagoya-u.ac.jp/patho2/>