

【生物系（生物学）】

細胞極性制御におけるリン脂質 PIP3 輸送の役割

みき ひろあき
三木 裕明

(大阪大学・蛋白質研究所・教授)

【研究の概要等】

イノシトールリン脂質 PIP3 は増殖・分化など基本的な細胞現象に広く関わる機能的脂質として知られる。近年、運動する細胞の先端端や神経軸索末端の成長円錐など、細胞内の特定部位に PIP3 が集積し、細胞極性制御に重要な役割を果たすことが明らかとなってきた。しかし、膜を構成する脂質 PIP3 がいかにして特定部位に集積できるのか、その分子機構は殆ど未解明の状態に留まっている。研究代表者は、極性制御に重要なリン酸化酵素の新規基質としてある微小管モーター蛋白質を見つけ、それが神経軸索末端部など細胞内の特定部位に集積することを明らかにしている。また海外の研究グループは、微小管モーター蛋白質が PIP3 を含む小胞に結合し、それを輸送する可能性を指摘している。これらの発見により、PIP3 が細胞骨格上を輸送されるという集積制御の新たな分子機構の存在が浮かび上がってきた。本研究では、微小管モーター蛋白質の機能制御や PIP3 輸送における働きについて調べ、細胞極性制御における PIP3 輸送の役割を明らかにする。

【当該研究から期待される成果】

PIP3 が発見されて以来、それを合成・分解する酵素を中心にして研究が進んできた。細胞骨格をルールとしてモーター蛋白質が PIP3 を輸送するという概念は、従来の PIP3 制御の概念と一線を画するものであり、PIP3 研究を新たなステージに引き上げる強いインパクトを持った成果が期待できる。PIP3 の代謝異常はがんや糖尿病など多くの人類を苦しめる疾患に直接つながっており、細胞骨格系やモーター蛋白質とさまざまな疾患との関わりを分子レベルで明らかにできる可能性がある。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Miki et al. (1998) Induction of filopodium formation by a WASP-related actin-depolymerizing protein N-WASP. *Nature* 391, 93-96.
- Miki et al. (2000) IRSp53 is an essential intermediate between Rac and WAVE in the regulation of membrane ruffling. *Nature* 408, 732-735.
- Yamazaki et al. (2003) WAVE2 is required for directed cell migration and cardiovascular development. *Nature* 424, 452-456.
- Funato et al. (2006) The thioredoxin-related redox-regulating protein nucleoredoxin inhibits Wnt- β -catenin signaling through Dishevelled. *Nat. Cell Biol.* 8, 501-508.

【研究期間】 平成 20 年度－24 年度

【研究期間の配分（予定）額】

70,200,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】 http://www.protein.osaka-u.ac.jp/intra_signal/index.html