



「Rho シグナルで形成されるアクチンの細胞と個体での働き」
 (平成 18～22 年度 特別推進研究 (課題番号: 18002015))
 「Rho GTPases を介する細胞機能の時空間特異的制御と
 個体での役割」

所属 (当時)・氏名: 京都大学・医学研究科・教授・成宮 周
 (現所属: 京都大学・医学研究科・特任教授)

1. 研究期間中の研究成果

・背景 (事象の初歩的な説明)

細胞の形、動き、分裂などは細胞骨格という線維状の蛋白質ポリマーの働きで行われている。この一つがアクチン線維である。アクチン線維は、アクチンの単量体が重合して形成されるが、この重合を指示する蛋白質の一つが Rho という蛋白質で、その下で重合を触媒するのが mDia、また出来たアクチン線維をミオシンという蛋白質で束ね収縮させるのが ROCK という蛋白質である。本研究では、mDia がどのようにしてアクチン重合を起こしているのか、このアクチン制御系はどのような細胞過程で働いているのか、また、この Rho-mDia/ROCK 経路で形成されるアクチン骨格が個体の組織構築、生理、病態でどのように働いているのかを研究の対象とした。

・研究内容及び成果の概要

- ① mDia がアクチン線維重合の先端に位置し、線維螺旋に沿って回転しながら単量体の添加を行っていることを明らかにした (図 1A)。
- ② mDia1 がグリオーマ細胞の前後軸の極性形成と細胞接着斑の回転を促進して、細胞移動に働いていることを明らかにした (図 1B)。
- ③ mDia2 が、収縮環のアクチン形成を行って、細胞質分裂に働いていることを示した (図 1C)。
- ④ 共同研究で分散培養での ES 細胞の細胞死がアクトミオシン系の異常収縮によることを明らかにし、これが ROCK 阻害薬 Y-27632 で阻止できることを示した (図 1D)。

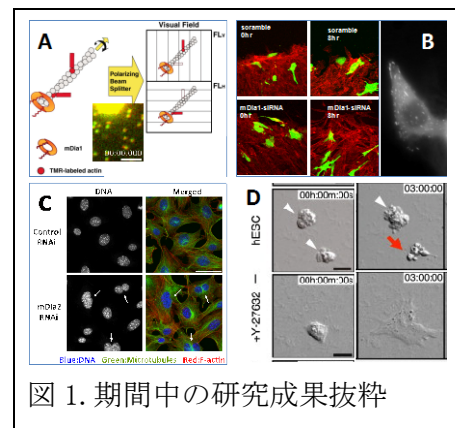


図 1. 期間中の研究成果抜粋

2. 研究期間終了後の効果・効用

・研究期間終了後の取組及び現状

本研究で作出した mDia1, 2, 3 の各 isoform の遺伝子欠損マウスを用いて、mDia1 と 3 が補い合っ、抑制性神経細胞前駆体の脳内での移動や神経幹細胞の増殖制御に働いていることを明らかにし、これらの蛋白質が正常の脳組織構築に必須であることを明らかにした (図 2A と B)。また、mDia2 の遺伝子欠損マウスの赤芽球で細胞質分裂が起こらないことを見だし、培養細胞で見いだした mDia2 の細胞質分裂での働きを個体レベルで証明した (図 2C)。さらに ROCK の遺伝子欠損マウスで胎児期の血管形成が正常に起こらないことを示した (図 2D)。

・波及効果

ROCK 阻害薬 Ripasudil が緑内障治療薬として上市された。今後上記の臨床応用が進むものと思われる。

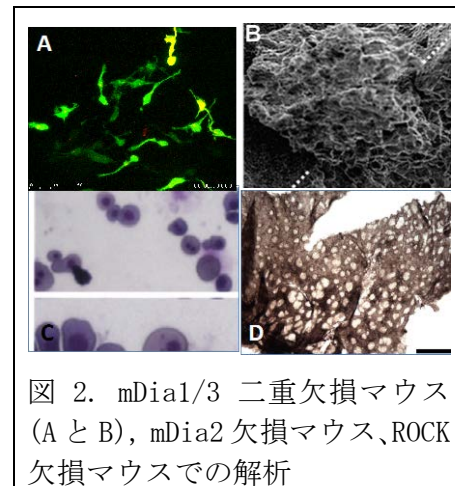


図 2. mDia1/3 二重欠損マウス (A と B), mDia2 欠損マウス、ROCK 欠損マウスでの解析