

**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22年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	細胞分裂軸の新たな制御機構の解析と皮膚の形成・恒常性維持における役割
研究機関・ 部局・職名	京都大学・ウイルス研究所・教授
氏名	豊島 文子

### 1. 当該年度の研究目的

生物の様々な組織では、細胞が決められた軸方向に沿って分裂する現象が見られ、細胞分化や組織の形態形成に必須の役割を果たしている。研究代表者は、ヒト上皮由来の培養細胞において新しい分裂軸制御機構を発見した。さらに分裂軸制御に必要なキナーゼのゲノムワイドスクリーニングを行った結果、3つの新規遺伝子を同定した。本年度は、このうち c-Abl チロシンキナーゼについての機能解明を目指す。まず培養細胞を用いた解析により、c-Abl と既知の分裂軸制御因子との相関および c-Abl の基質を同定し、c-Abl から分裂軸に至るシグナル伝達経路を明らかにする。また、c-Abl ノックアウトマウスを用いて皮膚基底細胞の分裂軸方向の検討を行うことにより、in vivo での役割を明らかにすることを目指す。

### 2. 研究の実施状況

ヒトの培養細胞である HeLa 細胞では、分裂軸が細胞—細胞外基質接着面に対して平行になる。しかし c-Abl を抑制すると分裂軸が異常になり細胞外基質接着面に対して傾く頻度が顕著に増加した。また、キナーゼ不能型の c-Abl を用いた解析から、c-Abl による分裂軸の制御にはそのキナーゼ活性が必要であることが分かった。次に、c-Abl の下流で機能する分裂軸制御因子の探索を行った結果、線虫やハエ等でも進化的に保存されている分裂軸制御に関与するタンパク質である LGN が同定された。LGN は細胞の表層の一部に局在するタンパク質であるが、c-Abl を抑制すると LGN は細胞表層全体に広がって局在し、その結果 LGN 依存的に紡錘体を回転させる力が生じることが分かった。さらに、この回転運動には LGN 結合因子である Dlg が必要であることを見出した。従って、正常な状態では、c-Abl は LGN の過剰な表層局在を抑制し、HeLa 細胞で LGN/Dlg 経路が働かないようにしていることが明らかとなった。

次に我々は、LGN のもう一つの結合因子である NuMA が c-Abl の基質であることを見出した。NuMA の Tyr1774 は c-Abl のリン酸化ターゲット配列に合致し、また c-Abl は Tyr1774 を直接リン酸化することを示した。さらにこのリン酸化によって、NuMA が細胞表層に長く留まることが可能となることを見出した。

次にマウスでの解析を行った。皮膚基底細胞での分裂軸を検討した結果、c-Abl の阻害剤であるグリベックを投与した場合や、c-Abl のノックアウトマウスでは、分裂軸がランダムになった。従って、c-Abl は

様式19 別紙1

HeLa 細胞だけでなく、生体内の皮膚基底細胞の分裂軸も制御することが分かった。

3. 研究発表等

雑誌論文 計0件	(掲載済み一査読有り) 計0件  (掲載済み一査読無し) 計0件  (未掲載) 計0件
会議発表 計0件	専門家向け 計0件  一般向け 計0件
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)	URL; <a href="http://www.virus.kyoto-u.ac.jp/Lab/toyoshima.html">http://www.virus.kyoto-u.ac.jp/Lab/toyoshima.html</a>
国民との科 学・技術対話 の実施状況	今年度は実施しなかった。
新聞・一般雑 誌等掲載 計0件	

様式19 別紙1

その他	
-----	--

4. その他特記事項

## 実施状況報告書(平成22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す

## 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
直接経費	114,000,000	0	56,320,000	57,680,000
間接経費	34,200,000	0	16,896,000	17,304,000
合計	148,200,000	0	73,216,000	74,984,000

## 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
直接経費	0	56,320,000	0	56,320,000	1,000,000	55,320,000
間接経費	0	16,896,000	0	16,896,000	150,000	16,746,000
合計	0	73,216,000	0	73,216,000	1,150,000	72,066,000

## 3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	1,000,000	実験試薬等
旅費	0	
謝金・人件費等	0	
その他	0	
直接経費計	1,000,000	
間接経費計	150,000	
合計	1,150,000	

## 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
				0		
				0		
				0		