

報道機関 各位

熊本大学

組織の形成に関わる、細胞の「かたち」や「ならび」  
を調節する新しい仕組みの解明

**【概要】**

熊本大学大学院生命科学研究部の菊池浩二講師、中西宏之教授、熊本大学発生医学研究所の中村輝教授らの研究グループは、京都大学の上村匡教授、基礎生物学研究所の藤森俊彦教授、大阪大学の菊池章教授らとの共同研究により、組織を構成する細胞の形態や配列を調節する新しい制御システムの解明に成功しました。

本研究グループは、ゲノム編集技術を用いて解析対象のタンパク質を生体内で可視化し、これまでの実験手法では解析が出来なかった、タンパク質が有する細胞内での本来の動きや局在を明らかにしました。また、今回解明した新しい細胞制御システムが、生物の種を超えて様々な生物の細胞内で受け継がれている可能性を見出しました。

本研究の成果は、ヨーロッパ分子生物学機構の雑誌「EMBO Reports」で平成30年6月7日中央ヨーロッパ時間12時（日本時間：6月7日（木）19時）に公開されました。

※本研究は、文部科学省科学研究費補助金（若手研究（B）、基盤研究（C）、新学術領域研究・学術研究支援基盤形成「先端バイオイメージング支援プラットフォーム」）、公益財団法人上原記念生命科学財団、公益財団法人持田記念医学薬学振興財団、公益財団法人武田科学振興財団、熊本大学発生医学研究所「発生医学の共同研究拠点」事業の支援を受けました。

（論文）

タイトル：Map7/7D1 and Dvl form a feedback loop that facilitates microtubule remodeling and Wnt5a signaling.

著者：Koji Kikuchi<sup>1\*</sup>, Akira Nakamura<sup>2</sup>, Masaki Arata<sup>3</sup>, Dongbo Shi<sup>4</sup>, Mami Nakagawa<sup>4</sup>, Tsubasa Tanaka<sup>2</sup>, Tadashi Uemura<sup>3</sup>, Toshihiko Fujimori<sup>4</sup>, Akira Kikuchi<sup>5</sup>, and Hiroyuki Nakanishi<sup>1†</sup> (\*, 筆頭責任著者；†, 第二責任著者)

所属：<sup>1</sup>熊本大学大学院生命科学研究部・細胞情報薬理学分野、<sup>2</sup>熊本大学発生医学研究所・生殖発生分野、<sup>3</sup>京都大学大学院生命科学研究科・細胞認識学、<sup>4</sup>基礎生物学的研究所・初期発生研究部門、<sup>5</sup>大阪大学大学院医学系研究科・分子病態生化学

雑誌：EMBO Reports、平成30年6月7日に掲載

URL：<http://embor.embopress.org/cgi/doi/10.15252/embr.201745471>

DOI：10.15252/embr.201745471

## 【説明】

動物の組織を形成する上で、組織を構成する細胞は、適切な形態を取り秩序を持って配列する必要があります（図1）。こうした細胞の振る舞いは、1つの細胞の中で上下や前後など対極にある端の部分がそれぞれ異なる性質を持つ「細胞極性」により決定されます。例えば、卵管の内側の細胞は、卵管内空間に面している側は小さな繊毛が生えていますが、反対側は生えていません（上下の極性：「頂端極性」）。ショウジョウバエの羽の表面には微細な毛が生えていますが、この毛は羽の表面を形作る一つ一つの細胞の、それぞれ体幹から遠い外側部分にだけ生えることで毛の向きが揃っています（前後の極性：「平面内細胞極性」）。この細胞極性の形成が障害されると、組織が正しく形成されなくなり様々な疾患の発症に繋がります。また、細胞極性の維持は、組織を一定の状態に保つ（恒常性の維持）のに必要であり、破綻すると発がんやがんの悪性化の要因となります。

細胞極性の形成は細胞形態の変化を伴うため、細胞の形態を決める細胞骨格の動態変化が必要です。この時に、細胞骨格の動態変化は情報伝達物質（シグナル）のやりとりによって誘導される事が知られています。組織によって細胞の「かたち」や「ならび方」は様々ですが、この「かたち作りなさい」「ならびなさい」と指示する命令機構（シグナル伝達機構）は共通のもので、一方で、細胞骨格自体も動態変化の時にシグナルを受け取るだけでなく、何らかのシグナル伝達を返している可能性が示唆されていましたが、細胞骨格の動態とシグナル伝達機構を相互にリンクする制御メカニズムは未解明でした。

本研究グループは特に、細胞骨格を構成する「微小管」の細胞極性形成時における変化の状態と、「Wntシグナル」と呼ばれるシグナルの伝達経路とを相互にリンクする制御メカニズムを理解すべく、研究を進めてきました（*EMBO J.*, 2010.; *J. Cell Sci.*, 2012.）。その研究過程から、Wntシグナル経路のひとつであるWnt5aシグナル経路がヒト子宮頸がん由来細胞の前後極性（細胞

運動時の細胞のかたち)を制御する事に着目し、微小管動態とWnt5aシグナル経路をリンクする物質を探索しました。その結果、微小管結合タンパク質であるMap7/7D1を見つけ出し、このMap7/7D1がWnt5aシグナル経路における伝達物質の1つであるDvlと結びつくことで、Wnt5aシグナル経路と微小管動態を相互にリンクする事を明らかにしました(図2)。

Wnt5aシグナル経路は、上皮組織を構成する上皮細胞の平面内細胞極性(Planar Cell Polarity:以降、PCP)の形成にも必須である事が明らかになっています。そこで、PCPを形成するショウジョウバエのさなぎの翅上皮組織、マウスの卵管上皮組織を用いて、PCP形成過程におけるMap7/7D1の機能を検討しました。その結果、ショウジョウバエでもMap7/7D1と同様のタンパク質(Ens)がDvl(ショウジョウバエではDsh)と結合し、Dvl(Dsh)が体幹から遠い遠位側に局在するよう制御することでPCPの形成に関与していることがわかりました(図3)。さらに、Map7/7D1(Ens)はPCPを形成するマウスの卵管上皮細胞とショウジョウバエのさなぎの翅上皮細胞において、それぞれ卵巣や羽の付け根など体幹に近い近位側に偏って局在しました(図4)。局在化パターンやDvlあるいはDshとの結合といった、細胞内での振る舞いや性質が保存されていたことから、Map7/7D1とEnsの機能はPCP形成過程において生物の種を超えて広く保存され受け継がれている可能性が示唆されました。

本研究成果により、組織を構成する細胞の形態や配列を調節する新しい制御システムが解明されましたが、では、Map7/7D1の異常は疾患の発症につながるのでしょうか?本研究グループでは、これまでの基礎研究の成果に基づき、新たに疾患モデルの研究を立ち上げ、その問いを明らかにすべく、研究を継続しております。

**【お問い合わせ先】**

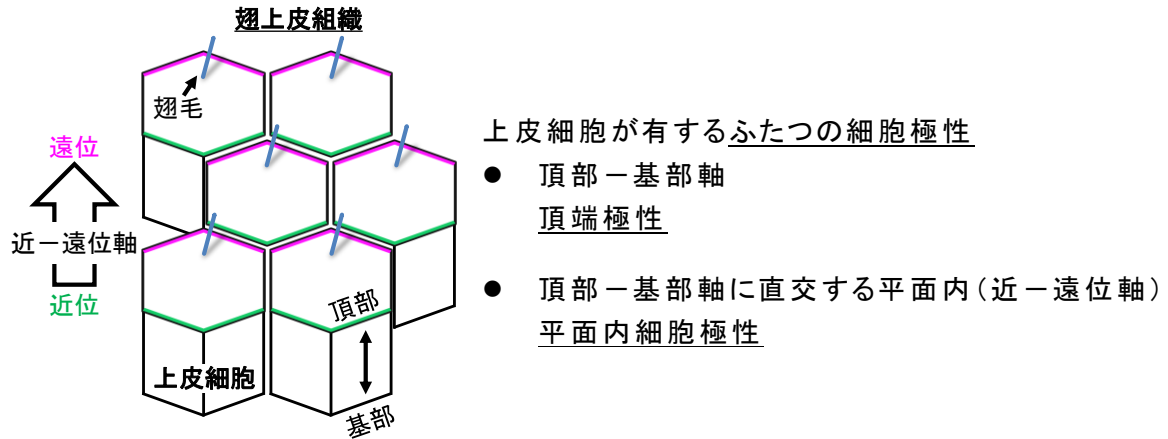
熊本大学大学院生命科学研究部・細胞情報薬理学

担当：菊池 浩二

電話：096-373-5076

e-mail：kojik@kumamoto-u.ac.jp

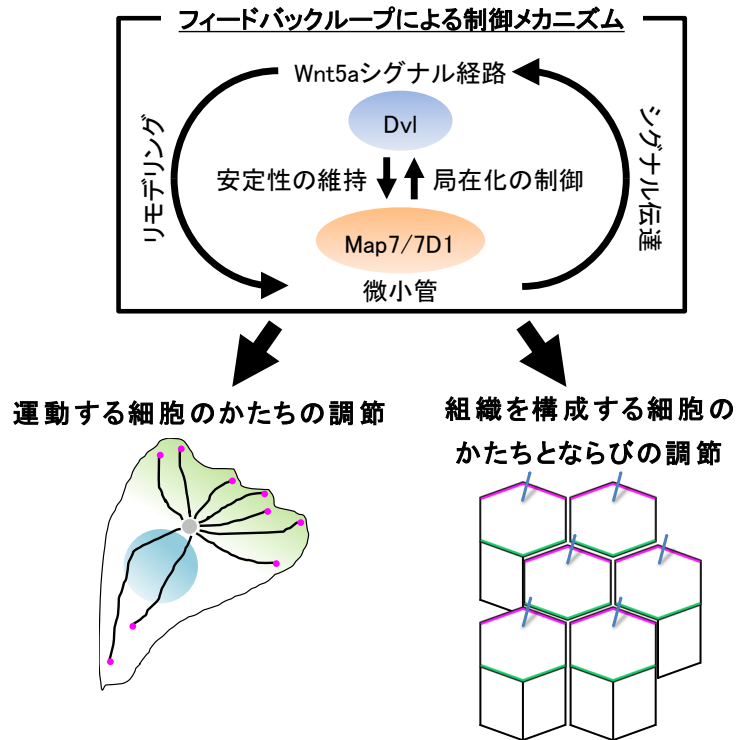
—図1 上皮組織を構成する上皮細胞はふたつの細胞極性を有する—



ここでは、本研究で取り扱ったショウジョウバエのさなぎの翅上皮組織を例として説明します。上皮組織を構成する上皮細胞は頂端極性と平面内細胞極性というふたつの細胞極性を有します。特に、平面内細胞極性は近—遠位軸<sup>注)</sup>に沿った細胞の形態や秩序を持った細胞の配列に必須です。

注) 体幹から近い方を近位、遠い方を遠位という。

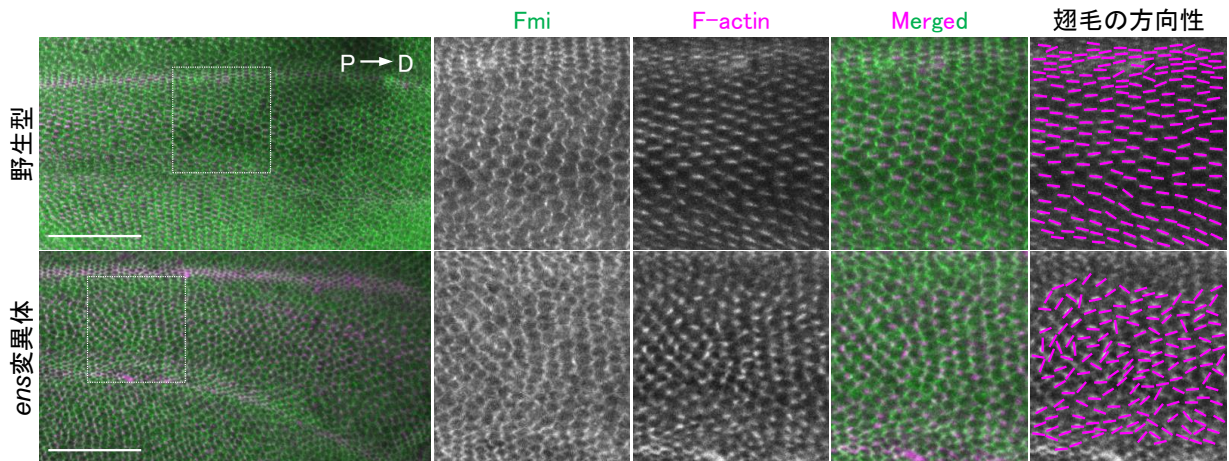
—図2 細胞のかたちやならびを調節する新しい制御システム—



ヒト子宮頸がん由来細胞を用いた解析により、詳細な分子メカニズム<sup>注)</sup>が明らかになり、さらに、ショウジョウバエを用いた解析により、PCP 形成過程においても図の分子メカニズムが保存されている可能性が示唆された。

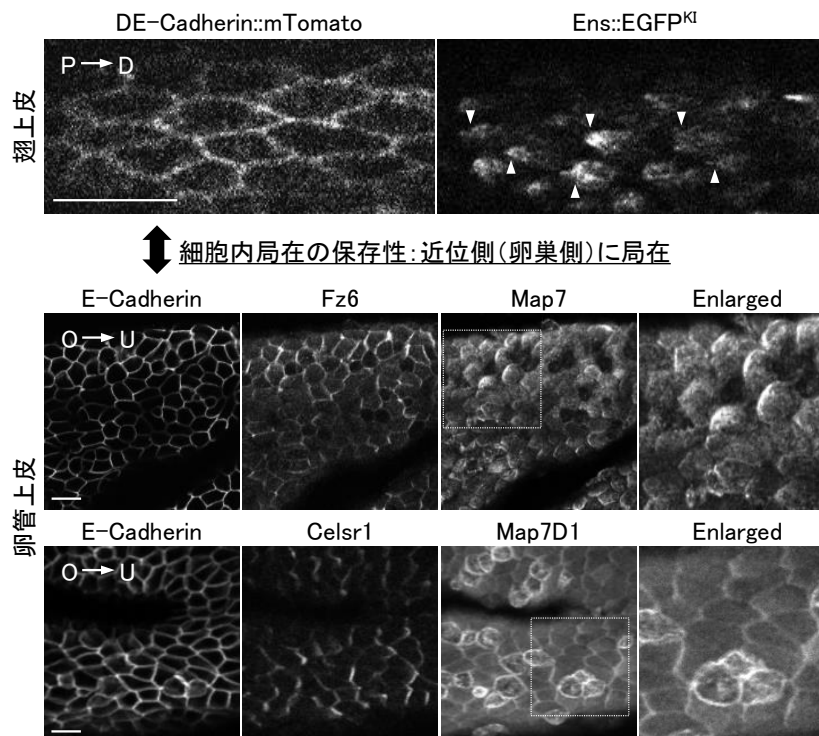
注) 微小管結合タンパク質である Map7/7D1 は Wnt5a シグナル経路の伝達物質のひとつである Dvl と結合しました。Dvl は Map7/7D1 のタンパク質レベルでの安定性の維持に必要であり、Map7/7D1 は Dvl の局在化を制御しました。Map7/7D1 と Dvl により、微小管動態と Wnt5a シグナル経路が相互にリンクすることがわかりました (フィードバックループによる制御)。

—図3 ショウジョウバエにおける Map7/7D1 (Ens) は PCP の形成に関与する—



ショウジョウバエのさなぎの翅上皮組織を用いて、翅毛の方向性を解析することにより PCP の形成異常を評価した。MAP7/7D1 (ショウジョウバエでは *ens*) の変異体では、翅毛の方向が揃わず、PCP の異常が認められた (右端下)。

—図4 PCPを形成する上皮細胞で、Map7/7D1とEnsは偏在化して局在した—



上図：ゲノム編集技術により、Ens に蛍光タンパク質 (EGFP) を付加し、生体内で可視化した (右図)。ショウジョウバエでは、Ens が近位側 (P 側) に偏在化して局在する事を見出した (矢頭)。左図は細胞輪郭を可視化したもの。

下図：(右から 2 列目) マウス・卵管上皮において Map7/7D1 は卵巣 (近位) 側に偏在化して局在することが、各細胞の左側部分がより白く見えることからわかる。Fz6, Celsr1 : Wnt/PCP シグナルの構成分子、E-Cadherin : 細胞輪郭を可視化、O : 卵巣 (近位) 側、U : 子宮 (遠位) 側。