

高等研究院 研究プロジェクト

細胞の極性形成を制御する分子機構の解明

TYPE

Elucidation of molecular mechanisms underlying cell polarization

大学院医学系研究科 教授

貝淵 弘三

Kozo Kaibuchi



かいぶち こうぞう プロフィール

1980年 神戸大学医学部 卒業

1984年 神戸大学大学院医学研究科修了

研究経歴

1984年 神戸大学医学部 助手 (生化学)

1985年 米国 DNAX 分子生物学研究所に留学

1989年 神戸大学医学部 講師

1990年 神戸大学医学部 助教授

1994年 奈良先端科学技術大学院大学 教授

(細胞内情報学担当)

2000年 名古屋大学大学院医学系研究科 教授

(神経情報薬理学担当)

研究分野

薬理学、分子生物学、細胞骨格、細胞接着、細胞極性、神経発生、動脈硬化性疾患の病態、精神・神経疾患の病態

受賞歴、レクチャーシップなど

1990年 日本癌学会奨励賞

1999年 NAIST学術賞

2000年 ISI highly cited researchersに選出

2006年 西丸記念講演 (日本脈管学会)

①本院における研究プロジェクトの簡単な紹介

生体を構成する種々の細胞は、特徴的な極性を獲得し、固有の生理機能を担っている。遊走する細胞、神経細胞や上皮細胞がその顕著な例である(図)。炎症細胞や線維芽細胞、内皮細胞などは種々の細胞外シグナルにตอบสนองして遊走する。この過

程で、細胞は外界シグナルの濃度勾配に対して細胞内に前後軸を決定し、極性化している。前方ではアクチン細胞骨格を再構築してリーディングエッジを形成し、微小管をリーディングエッジ側に再配向する。その結果、再配向された微小管を介して種々の蛋白質や小胞が前方もしくは後方に向かって選

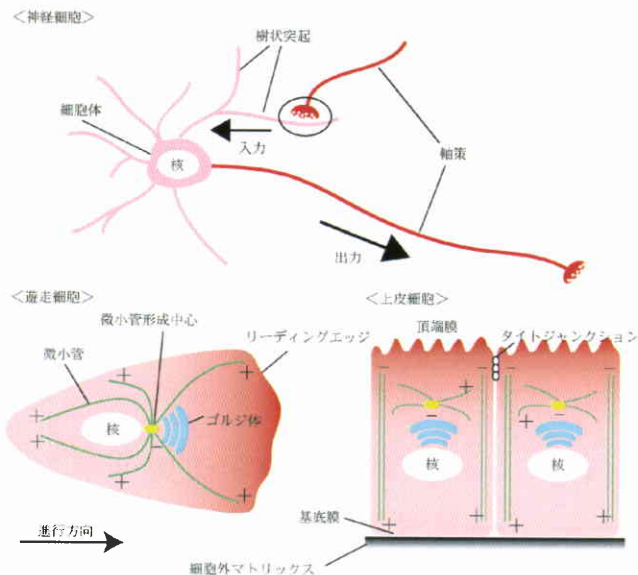


図: 神経細胞(上)、遊走細胞(左下)および上皮細胞(右下)の細胞極性 神経細胞は高度に極性化した細胞であり、樹状突起と軸索の二種の神経突起を有する。樹状突起は他の細胞の軸索から情報を入力され、軸索はその情報を伝達し軸索先端から他への細胞へ出力する。遊走細胞は、リーディングエッジを有し極性化した形態を呈する。微小管のマイナス端(−)は多くの場合微小管形成中心に存在し、プラス端(+)はリーディングエッジから放射状に投影される。極性化した上皮細胞は頂端膜と基底膜が形成される。頂端膜側ではタイトジャンクションが形成され、バリアーの役割を果たす。図のように、上皮細胞でも微小管は極性を持った配向になる。

択的に輸送される。これらの細胞骨格と、蛋白質および小胞輸送が統合的に制御されることにより、細胞は極性を獲得・維持し、特定の方向に遊走することができる。細胞が正しく極性化して遊走することによって初めて、様々な器官の発生が滞りなく行われ、炎症や免疫反応も進む。一方、神経細胞は、通常長い一本の軸索と短い複数の樹状突起を形成し、樹状突起から信号を入力して軸索から信号を出力するという極性を有する。神経細胞が回路網を形成して機能するためには、この極性化が必須である。軸索も樹状突起も分化の過程で共通の未成熟な突起から形成され、神経細胞が極性化することが分かっている。しかし、細胞がいかにして前後軸や、軸索と樹状突起を決定し、維持するか、その分子機構は殆ど理解されていない。

我々は、この10年ほどの間、低分子量GTP結合蛋白質Rhoファミリーとその標的蛋白質が、細胞骨格や接着、細胞運動を制御する分子機構を明らかにしてきた。一方、Parと総称される蛋白質複合体が上皮細胞や神経細胞の極性化に重要な役割を果たすことが示されている。最近、我々は、RhoファミリーとPar複合体が互いにクロストークすることで細胞運動や細胞極性を制御することを見出しつつある。本プロジェクトでは、RhoファミリーやPar複合体を中心とした極性制御因子による細胞極性の形成・維持の分子機構を明らかにすることを目指す。

②今後の抱負

細胞の極性化の分子機構という細胞生物学上の最重要課題の一つを解きたい。この難問を理解するためには、分子生物学や細胞生物学的手法を駆使するだけでは不十分であり、システムバイオロジーの専門家との共同作業が鍵を握っている。また、細胞の極性化を理解するということは、癌、動脈硬化、精神・神経疾患など様々な疾患の分子病態を理解する基盤になる。本プロジェクトでは、細胞の極性化という極めて基礎的な研究を行うが、そこで得られた知見を元に、狭心症などの動脈硬化性疾患や統合失調症などの精神疾患の病態解明を推進したい。

③本院への期待

近年、医学を含む生命科学への国民の期待は高い。一方、大学、特に医学部での研究環境は年々厳しさを増している。高等研究院には、研究に集中できる環境整備や活発な広報活動を期待するだけでなく、精神的な支援をお願いしたい。高等研究院教員が世界レベルでの情報発信を続けられ、高等研究院の存在意義が向上すると共に、研究者を目指す若者が増えると思っている。