

## 動物の形づくりの理解やガン転移機構の解明へ前進 ～細胞の運動を制御する新たな分子メカニズムの発見～

千葉大学大学院薬学研究院・溝口貴正助教、伊藤素行教授、工学研究院・菅原路子准教授の研究グループは細胞運動に関わる新たな分子メカニズムを解明しました。動物の形づくりの理解やガン転移などの細胞運動が深くかかわる疾病研究に貢献すると期待されます。

### 研究の背景

動物の発生過程において複雑な器官や組織が構築されるためには分化した細胞が正しい位置に配置される細胞運動が重要です。またガン細胞の運動(ガン転移)とガンの悪性度に相関関係があることも知られています。細胞運動には一定方向に向かって持続的に運動する“方向性運動”と方向性を欠く“ランダム運動”の2つのパターンがあり、Rac1と呼ばれるタンパク質の活性が細胞内で局所的に生じるか、全体的に活性化されるかで制御されていると考えられています(図1)。

### 本研究の成果

本研究では子宮頸ガン由来のHeLa細胞とゼブラフィッシュを用いた解析を行いました。その結果Mind bomb1 (Mib1)という酵素が“方向性運動”に重要であることを見出しました。本来は“方向性運動”をする細胞がMib1の機能欠損したHeLa細胞やゼブラフィッシュの細胞では“ランダム運動”をするようになりました。

これは、細胞内においてRac1を活性化することが知られているCatenin delta1(Ctnnd1)というタンパク質に対してMib1がユビキチン化という修飾を行い、ユビキチン化されたCtnnd1はRac1を活性化する機能が低下することによって見出されました。

以上の解析からMib1がユビキチン化を介してCtnnd1依存的なRac1の活性化を抑制的に制御し、“方向性運動”に関わるという細胞運動における新たな分子メカニズムが明らかとなりました(図2)。

この新たな分子メカニズム成果は細胞運動に関わる動物の形づくりの理解やガン転移などの疾病研究に貢献すると考えられます。

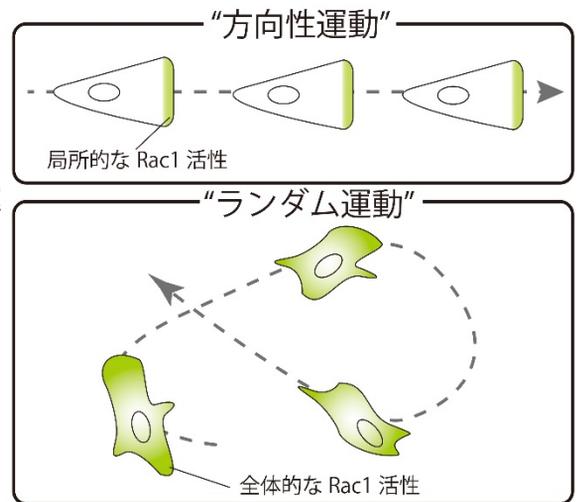


図1 細胞運動のパターンと Rac1 活性

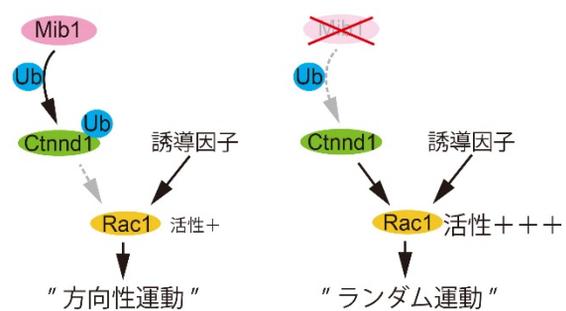


図2 Mib1による細胞運動制御

通常の細胞ではMib1によるユビキチン化によりCtnnd1の機能は抑制されている。細胞の運動方向を決める誘導因子により局所的にRac1が活性化され、細胞は方向性運動を行う。Mib1の機能が失われると誘導因子以外にCtnnd1によってもRac1が活性化され、細胞全体でRac1活性が上昇し、細胞はランダム運動を行う。

### <論文情報>

掲載誌 *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America (PNAS)*

掲載予定日時 October 16, 2017 at 3:00 PM U.S.A. Eastern time

論文タイトル Mib1 contributes to persistent directional cell migration by regulating the Ctnnd1-Rac1 pathway

著者 Takamasa Mizoguchi, Shoko Ikeda, Saori Watanabe, Michiko Sugawara, Motoyuki Itoh

本研究は若手研究(B) 25840068, 16K18547、基盤研究(B) 24370080, 25117705、新学術領域 光生体イメージング 25113703、新学術領域 脳タンパク質老化15H01551、笹川研究助成26-525の支援を受けて行われました。

本件に関するお問い合わせ・取材のお問い合わせ

千葉大学大学院・薬学研究院・生化学研究室・伊藤素行 TEL: 043-226-2890 メール: mito@chiba-u.jp