

令和7年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		癌細胞の極性を生み出す低分子量 Rho GTPase の機能解析		
新規・継続の別		新規・継続		
研究代表者	所属	理化学研究所・生命機能科学研究センター	35歳 以下○	40歳 以下○
	職名・氏名	チームディレクター・柴田達夫		
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	北海道大学遺伝子病制御研究所		
	職名・氏名	講師・西村有香子		
	所属	理化学研究所・生命機能科学研究センター		
	職名・氏名	基礎科学特別研究員・石橋朋樹	○	
	所属	理化学研究所・生命機能科学研究センター		
	職名・氏名	基礎科学特別研究員・荻田豪士	○	
受け入れ教員	職名・氏名	教授・茂木文夫		
概要 (100～150字程度)		本研究では、アクチン細胞骨格の極性形成に重要な役割を担う微小管の制御機構を明らかにするために、アクチン細胞骨格の活性化分子である低分子量 G タンパク質 Rho GTPase の活性制御因子で、微小管に結合する RhoGEF(GEF-H1)の時空間制御機構について明らかにする。そのために、GEF-H1 をはじめ、各種の関連因子間の関係を定量的に明らかにする。		
研究目的 (300字程度)		癌細胞はアメーバのように形態を自在に変えながら運動し、原発巣から離れて遠隔転移と生着を引き起こす。この細胞移動の駆動力はアクチン細胞骨格が担っており、アクチン細胞骨格の極性形成には、別の細胞骨格である微小管が重要な働きを持つ。しかし、アクチン細胞骨格と微小管の制御機構には未だ不明な点が多い。そこで、本研究では、アクチン細胞骨格の活性化分子である低分子量 G タンパク質 Rho GTPase の活性制御因子で、微小管に結合する RhoGEF(GEF-H1)の時空間制御機構について明らかにする。そのために、GEF-H1 が制御する下流因子群の細胞移動時におけるダイナミクスを定量的解析し、GEF-H1 と下流因子群の細胞内分布再現・説明する数理モデルの構築を目指す。		

<p>研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)</p>	<p>GEF-H1 が細胞辺縁部付近の微小管に局在する。これが起こる GEF-H1 の時空間的な制御機構および局在の生理的意義を明らかにする。そのために、GEF-H1 の動態、RhoA, Formin, F-actin などの関連因子群の動態、細胞辺縁部の伸縮の動態の時空間的な相関関係について定量的解析を行った。計測には、蛍光ラベルしたこれらの因子を哺乳類培養細胞に導入し、細胞形態の変化と共に、蛍光強度の時空間動態を共焦点蛍光顕微鏡で取得した。</p> <p>次に、これらの因子の間の相関関係を調べるために、複数の因子および細胞の伸展の間で、時間相関関数を求めた。時間相関関数では、時間遅れなどを考慮して相関係数を計算している。その結果、GEF-H1 と RhoA は時間遅れの無い正の相関を持ち、フィロポディアの縮退と共に活性が上がってくるなどの動態が定量的に明らかになってきた。</p> <p>これらの定量的な結果に基づいて、現在数理モデルの構築を進めており、その結果得られる予測にもとづいて実験的な検証を進める予定である。</p> <p>また、GEF-H1 の局在の生理的な意義を明らかにするために、GEF-H1 のノックアウト株を用いて創傷治癒アッセイをおこない、コントロールと比較をした。それを行うための細胞の追跡や解析方法の構築を共同で行った。現在、この結果について定量化と意義の理解を進めている。</p> <p>これらの共同研究のために、遺伝子病制御研究所を 3 名が複数回訪問し (2 回×2 名、1 回×1 名、計 5 回)、議論を行った。その他に、両者から計 5 名が参加する Web 会議を 2 回行った。</p>
<p>成果</p>	<p>【学会報告】 なし</p> <p>【論文発表】 なし</p> <p>【新聞報道】 なし</p> <p>【学位取得者】 なし</p>