

2022年7月4日

報道機関 各位

東北大学大学院生命科学研究科

### 細胞骨格運動の“いきすぎ”を制御する仕組みを解明 —シグナル分子の濃縮を解消して細胞移動をスムーズに—

#### 【発表のポイント】

- 上皮細胞がスムーズに集団移動して体の器官を形成していく仕組みの一端を解明しました。
- ライブイメージング\*1とショウジョウバエ遺伝学的手法を用いて、上皮細胞が集団移動するうえで重要なつなぎ替えには、p21 活性化キナーゼ 3 (pak3)が必要であることを示しました。
- 上皮細胞の接着面がつなぎ替わる際に見られる収縮では、収縮のための因子が濃縮するとアクチン\*2の動態が異常になり収縮が途中で停止してしましますが、pak3があると過剰反応が抑制されて正常なつなぎ替えが起こることが分かりました。
- 上皮細胞の集団移動をスムーズに継続させる仕組みが明らかになり、組織形成や、創傷治癒などの上皮修復メカニズムの理解に貢献することが期待されます。

#### 【概要】

受精卵の発生過程では、上皮組織内の上皮細胞が同一方向に集団移動してシート状の上皮組織が折りたたまれ、伸長・陥入・移動などの変形を経て複雑な器官を作られていきます。しかし細胞同士の接着を保ったままで上皮細胞が移動したり、同一方向に協調的に動く仕組みの多くは謎のままでした。東北大学大学院生命科学研究科の上地浩之(うへちひろゆき)助教(現 MPI Dresden)と倉永英里奈(くらながえりな)教授らは、上皮細胞をスムーズに集団移動させる仕組みを、ショウジョウバエを用いた研究により明らかにし、上皮細胞が集団移動するために重要な、細胞のつなぎ替え(細胞接着面のリモデリング)に必要なタンパク質である p21 活性化キナーゼ 3 を発見しました。

本研究の成果は、上皮組織の形態形成の原動力となる細胞動態の活性化を、体内で適度に調整する仕組みを明らかにした重要な報告です。

本研究結果は、6月20日付けで Nature Communications 誌(電子版)に掲載されました。

## 【詳細な説明】

私たちの体を構成する組織の一つである上皮組織は、上皮細胞と呼ばれる細胞が密接に接着した状態で構成されています。受精卵から体が形成される過程では、上皮組織内の上皮細胞が同一方向に集団移動することで、シート状の上皮組織を折りたたみ、伸長・陥入・移動などの変形を行い、複雑な器官を作り上げます。しかし細胞同士の接着を保ったまま、どのように上皮細胞が移動できるのか、どのように同一方向に協調的に動くのか、その仕組みの多くは謎のままでした。

本研究グループは、ショウジョウバエの雄の生殖器が、生殖器官を取り巻く上皮細胞の集団移動によって 360 度回転しながら形作られることを明らかにしていました (Kuranaga et al., *Development*, 2011)。この過程では、上皮細胞をつなぐ接着部分でアクチオシンが偏って集積することで、細胞同士のつなぎ替えが連続して起こり、上皮細胞が集団移動する原動力となっています (Sato et al., *Nat Commun.* 2015, Uechi and Kuranaga, *Dev. Cell*, 2019)。つなぎ替えの仕組みとして分かっていたことは、①隣り合う細胞の細胞接着面にアクチオシンが集積すると、その細胞接着面は短縮し、②やがて消失して 4 つの細胞が 1 点で接する点を形成し、③さらに、この接合点から新たな細胞接着面が、元の接着面とは垂直方向に伸張する、ということでした (図 1)。

今回、この細胞同士のつなぎ替えの①の過程において、アクチオシンを集積させたシグナルが濃縮することで、異常な細胞骨格応答がおこった場合、アクチオシンが一時的に解離して収縮を妨げることが明らかになりました。この異常な応答は、p21 活性化キナーゼ 3 (pak3) の非存在下によりみられることから、pak3 は収縮によって過剰に濃縮されたアクチオシン活性化シグナルを沈静化する機能を持つことが示唆されました (図 2)。

この研究から、細胞のつなぎ替えをおこすための細胞接着面の収縮は、収縮させると同時にアクチオシンが濃縮することで異常応答して収縮を妨げていること、pak3 がそのような異常応答を解消することで、細胞接着面のつなぎ替えがスムーズに起こることが分かりました。この仕組みにより上皮細胞が集団移動することが可能となり、上皮組織が複雑な形の器官を作り上げる原動力と考えられます。

本研究は、科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) (JPMJCR1852) のほか、文部科学省 科研費 学術変革領域研究 A 「クロススケール細胞内分子構造動態解析が解明する細胞骨格ネットワーク構築とその破綻 (クロススケール新生物学)」 (21H05255) 公益財団法人アステラス病態代謝研究会 (Astellas Foundation for Research on Metabolic Disorders)、文部科学省科学研究費補助金 (JP26114003, JP21H05255, 21H05255, JP24687027, JP16H04800, JP18K1469) などの研究助成金の支援を受けて行われました。

## 【用語説明】

\*1 ライブイメージング： 生きた細胞のさまざまな活動を継時観察すること。特に GFP などの蛍光マーカーを用いて特定の細胞や組織を標識し、蛍光顕微鏡でその動きや変化を詳細に観察することができる。今回は生きた個体において生きた細胞を観察した。

\*2 アクトミオシン： アクチン繊維にミオシンたんぱく質が結合した複合体。筋肉や細胞骨格の収縮に必須。

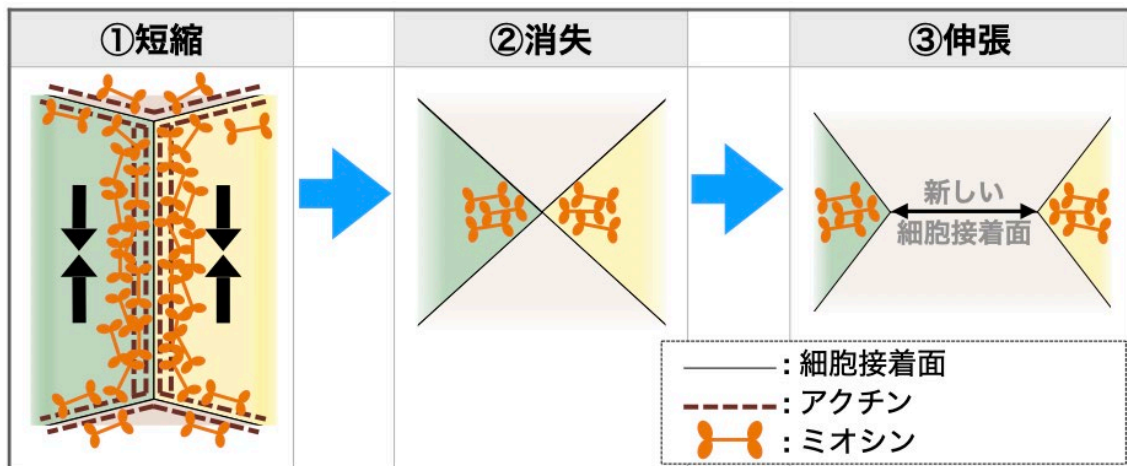


図1: 細胞接着面のつなぎ替え(模式図)

隣り合う細胞の細胞接着面にアクトミオシンが集積すると、その細胞接着面は短縮し、②やがて消失して4つの細胞が1点で接する点を形成し、③さらに、この接合点から新たな細胞接着面が、元の接着面とは垂直方向に伸張する。

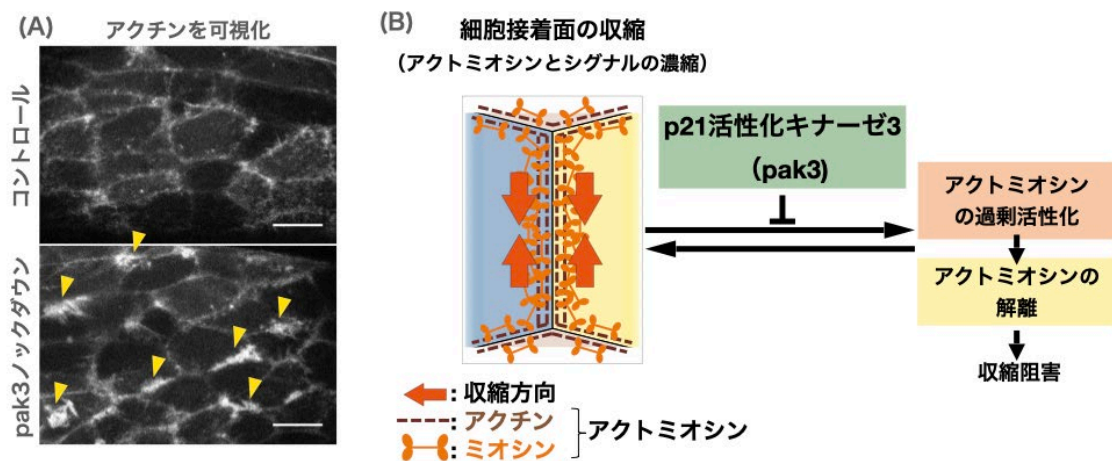


図2: 細胞接着面の収縮における pak3 の役割

- (A) pak3 ノックダウンにより細胞接着面にアクチンの異常形成がみられる。  
 (B) 本研究のモデル図： 収縮に伴うシグナルの濃縮により起こるアクトミオシンの異常形成と解離は、pak3 により抑制されて収縮が進行する。

**【論文題目】**

題目: Inhibition of negative feedback for persistent epithelial cell–cell junction contraction by p21-activated kinase 3

著者: Hiroyuki Uechi, Kazuki Fukushima, Ryota Shirasawa, Sayaka Sekine, Erina Kuranaga

雑誌: Nature Communications

Volume Page (Nat Commun. 2022 Jun 20;13(1):3520.)

DOI: 10.1038/s41467-022-31252-0.

倉永研 HP URL

[http://www.biology.tohoku.ac.jp/lab-www/kuranaga\\_lab/index.html](http://www.biology.tohoku.ac.jp/lab-www/kuranaga_lab/index.html)

**【問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科

担当 倉永 英里奈 (くらなが えりな)

電話番号: 022-795-6709

Eメール: [erina.kuranaga.d1@tohoku.ac.jp](mailto:erina.kuranaga.d1@tohoku.ac.jp)

(報道に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科広報室

担当 高橋 さやか (たかはし さやか)

電話番号: 022-217-6193

Eメール: [lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp](mailto:lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp)