



東北大学

2013年 3月 1日

報道機関 各位

東北大学大学院生命科学研究科

細胞が物理ストレスに対抗するための新たなしくみ

～機械刺激が誘発する細胞骨格線維の崩壊から再生を分子可視化で捕捉～

<概要>

細胞は様々な物理ストレスを受けながら、われわれの体を支えています。東北大学大学院生命科学研究科の渡邊直樹教授らは、機械刺激を与えた細胞内で、壊れたアクチン細胞骨格線維を迅速に再生するしくみを、高感度顕微鏡を用いた細胞分子イメージングの手法によって発見しました。これまでに知られていたどの機構とも異なる、新しい機械受容のしくみが明らかになりました。

本研究成果は、3月3日発行の「ネイチャー・セルバイオロジー」（電子版）に掲載されます。

【研究内容】

血管の内側を覆う内皮細胞に代表されるように、細胞は物理ストレスにさらされながら、私たちの体にとって重要な働きを担いつつ機能しなければなりません。細胞に物理ストレスが加わると、カルシウムイオンの濃度上昇を含むいくつかの細胞内シグナルが活性化することや、細胞表層に発達するアクチン細胞骨格が再編成され、細胞の形を変化させることが多くの研究から知られていました。しかし、細胞内シグナルが実際どのようにアクチン線維を組みかえるのか、詳細は不明でした。

本研究では、以下のように最先端の顕微鏡技術によって、機械受容に応答しアクチン重合分子が働く姿を細胞の中で直接捉え、その詳細を明らかにすることに成功しました。

- ① 渡邊教授らが見いだした、細胞の中で分子を1つずつ可視化する蛍光単分子スペクトル顕微鏡を用い、分子の働きをリアルタイムで観察しました。
- ② 細胞に機械刺激を与えると、10秒以内にアクチン重合促進分子フォルミンファミリーが顕著に活性化し、盛んにアクチンを重合することを分子レベルで捉えることに成功しました。
- ③ カルシウムイオンやタンパク質リン酸化など、機械刺激に応答する他の細胞内シグナルが働かなくても、このアクチン重合機構は活性化することがわかりました。

- ④ 機械刺激に誘発されるフォルミンファミリーによるアクチン重合頻度の増加は、物理刺激によるアクチン線維の崩壊の程度と強く相関することが観察されました。
- ⑤ 木内助教らが開発した s-FDAP_{plus} 法により、物理刺激を加えた細胞において迅速に単量体アクチンが増加することを直接証明しました。

以上の結果より、〈物理ストレスがかかるとアクチン線維が崩壊〉→〈単量体アクチン濃度が上昇〉→〈単量体アクチン隔離分子との量的バランスが崩れ、遊離アクチンが増える〉→〈アクチン重合促進分子フォルミンファミリーが頻回に活性化〉→〈アクチンの重合核（線維の種）が盛んに形成〉→〈フォルミンファミリーによる迅速なアクチン線維伸長〉という、フィードバック機構によるアクチン線維の回生のしくみが物理ストレス下で作動することが明らかとなりました。

以前、同研究グループの成果が明らかにしたように、フォルミンファミリーは、単量体アクチンを線維の先端に取り込みながら、迅速に長いアクチン線維をつくることが知られています。例えば、そのメンバーの1つ、mDia1 の分子1つは細胞の中では1秒間に720個ものアクチンタンパク質を線維に取り込み、アクチン線維を伸ばします。この速度は、通常のアクチン線維が伸びる速度より、1桁ほど速いと考えられています。今回、見出されたアクチン線維回生機構は、細胞が物理ストレスに対抗して、細胞骨格ネットワークを再生するための非常に有効な手段であると考えられます。

尚、本件は、総合科学技術会議により制度設計された最先端・次世代研究開発支援プログラムにより、日本学術振興会を通して助成された研究による成果です。

【発表論文】

発表雑誌： Nature Cell Biology 誌 (doi: 10.1038/ncb2693)

発表論文名： F- and G-actin homeostasis regulates mechanosensitive actin nucleation by formins.

(日本語訳：アクチンの線維と単量体のホメオスターシスが機械刺激に応答したフォルミンファミリーによるアクチン重合核形成を制御する。)

著者名： Chiharu Higashida, Tai Kiuchi, Yushi Akiba, Hiroaki Mizuno, Masahiro Maruoka, Shuh Narumiya, Kensaku Mizuno & Naoki Watanabe

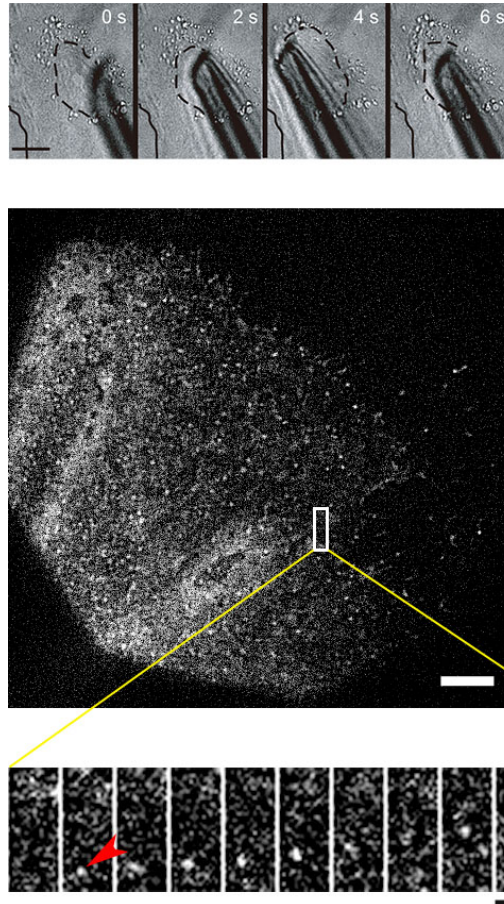
【用語説明】

単分子スペックル顕微鏡： 極低濃度の蛍光標識されたタンパク質を高感度顕微鏡によって1分子ごとに可視化する手法。細胞構造に結合した分子に適します。

アクチンの重合と脱重合： アクチンは重合と崩壊を繰り返しており、運動する細胞では、アクチン線維の平均寿命は30秒程度です。アクチンは細胞内でもっとも多いタンパク質の1つですが、それゆえ、今回発見されたアクチンの線維と単量体のバランスの崩れが引き金となり、迅速に線維回生フィードバックが起きるという機構は意外なものでした。

s-FDAP_{plus} 法： 理化学研究所で開発された蛍光のオン・オフが可能な蛍光タンパク質 Dronpa で標識されたアクチンを用い、細胞質にある単量体アクチン濃度を繰り返して測定する方法です。今回の研究に合わせ、その精度を大きく改良しました。

【解説図】



(上図) 微小マニピュレータを使い、細胞の表面に機械刺激を短時間加えました。

(中下図) すると、細胞の中で1分子ごとに可視化された mDia1 (フォルミンファミリーのメンバーの1つ: 緑色蛍光タンパク質 GFP で標識されている) が、アクチン線維の種である重合核を形成しながら、アクチンネットワークに結合する像が出現します (赤色の矢頭)。その後、連続的にアクチン単量体を線維に取り込みながら、線維を伸ばす像が観察されます (下段)。本研究では、物理ストレスが誘発するアクチン重合をこのように直接可視化し捉え、その機構を解明しました。下段は、0.3 秒おきに撮影。スケールバーは、上段 10 ミクロン、中下段 5 ミクロン。ネイチャー・セルバイオロジー誌に掲載の論文 (doi: 10.1038/ncb2693) より改変して転載。

(お問い合わせ先)

東北大学大学院生命科学研究科・教授

渡邊 直樹 (わたなべ なおき)

電話番号: 022-795-6692

Eメール: nwatanabe@m.tohoku.ac.jp

東北大学大学院生命科学研究科・助教

木内 泰 (きうち たい)

電話番号: 022-795-6693

Eメール: tai.kiuchi@m.tohoku.ac.jp