

132 1 分子の構造変化が決める細胞集団内の力学的バランス

坂根 亜由子

細胞の集団移動（集団的細胞運動）は、胎生期における組織・器官形成過程、血管新生、創傷治癒、さらには、ある種のがんの転移の際にも認められ、医学生物学的に非常に重要な現象である。集団的細胞運動では、細胞集団の先頭の一部の細胞では、集団をある方向に牽引するのに必要な強い力が生み出され、後方の大多数の細胞では、細胞間接着を介して先頭からの指令（牽引力）を隣接する細胞に伝搬してお互いに共有するといった力学的バランスが重要であると考えられる。我々は、Rab13 低分子量 G 蛋白質の標的蛋白質 JRAB の構造変化に着目して集団的細胞運動における力学的バランスの制御機構の解明を目指して研究を行った。

まず、医薬基盤研の水口賢司博士のグループとの共同研究でバイオインフォマティクスと生化学を組み合わせたアプローチで Rab13-JRAB 複合体の構造モデルの構築に成功し、JRAB の分子内結合が Rab13 との相互作用により解除されて closed form から open form への構造変化が引き起こされることを構造学的に証明した。さらに、open form と closed form 間の構造変化を捉えることができる JRAB の FRET プローブを作製し、その FRET プローブを用いて、実際に集団的細胞運動において JRAB が時空間的に構造変化していることを示した。また、これまでに JRAB の構造変異体 JRAB Δ CC や JRAB Δ CT を発現させた細胞では、集団移動において異常を認めていたが、その特徴を抽出・定量化することはできていなかった。本研究では、理化学研究所の横田秀夫博士のグループとともに得られていたライブイメージング像をコンピュータサイエンスの手法を用いて解析した。オプティカルフローによって自動定量化した細胞集団の動きの解析結果から構造変化を自由にできる JRAB の野生型は、open form や closed form に固定された JRAB Δ CC や JRAB Δ CT よりも効率の良い、バランスのとれた細胞集団の動きを可能にすることを証明した。さらに、大阪大学の出口真次教授との共同研究で、バイオメカニクスの手法を用いた力学的解析を行って JRAB の構造変化が細胞集団の先頭で生み出される牽引力を可逆的に調節していることを見出した。以上の結果から、細胞集団の効率の良い動きを支える力学的バランスを JRAB という 1 分子の構造変化が生み出していることが明らかになった。

集団的細胞運動における JRAB の構造変化と力学的バランス

