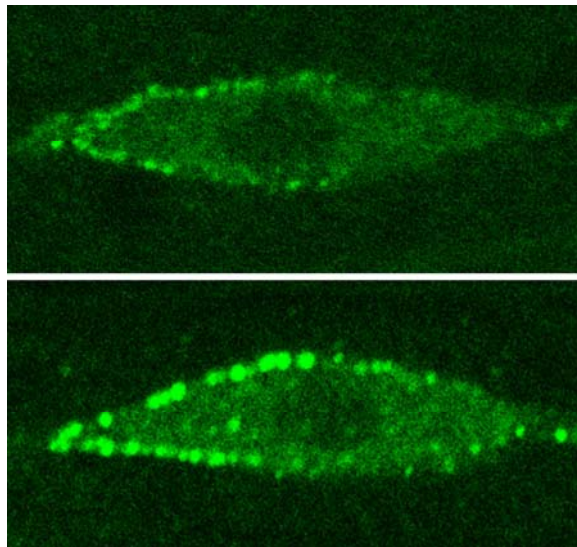


## 非対称細胞分裂における $\beta$ カテニンの新たな機能

平成 19 年 2 月 23 日

$\beta$ カテニンは通常 2 つの機能を持っている。カドヘリンの細胞内ドメインに結合して細胞接着に働くと共に、発生のさまざまなステップで重要な役割を果たす Wnt シグナル経路の構成因子でもある。しかし、線虫 *C.elegans* においては、これらの機能を 2 つの異なる  $\beta$ カテニン分子が担っており、HMP-2 と呼ばれる分子がカドヘリンと結合し、WRM-1 と呼ばれる分子が Wnt 経路を構成している。Wnt シグナルの非対称な入力、細胞内因子の非対称な分配を誘導し、細胞分裂の非対称性、すなわち細胞の多様性を生み出している。WRM-1 自身も非対称分裂に伴って細胞前側の表層と後側の娘核に局在することが知られている。しかしながら、細胞表層に局在する WRM-1 が何をしているのかはこれまで明らかでなかった。

理研 CDB の水本公大氏（細胞運命研究チーム、澤斉チームリーダー）は、細胞表層に局在する WRM-1 が、APR-1 など他の因子を介して、前側核における WRM-1 の蓄積を抑制していることを明らかにした。この研究は米国の科学誌 *Developmental Cell* に 2 月 5 日付でオンライン先行発表された。なお、水本氏は神戸大学自然科学研究科の大学院生で、連携大学院制度を利用して理研 CDB で研究を行っている。



細胞前側の表層に APR-1(上)および PRY-1 (下) が局在している様子。それぞれ GFP との融合タンパクを V5.p 細胞に発現させている。

「Wnt 経路における  $\beta$ カテニンの機能を調べるうえで、線虫は非常に適したモデル生物です」と水本氏は話す。他の多くの生物と違って、カドヘリン複合体における機能と Wnt 経路における機能を切り離して解析できるからだと言う。「非対称分裂の際に、WRM-1 が細胞後側の

核と前側の表層に局在することは知られていたが、表層に局在した WRM-1 が何をしているのか突き止めたかった」と今回の研究の動機を語る。

彼らはまず、胚発生後期に出現する T 細胞において、前側だけでなく表層全体に WRM-1 を発現する組換え変異体を作成した。すると、通常であれば、核に WRM-1 をもつ後側の娘細胞は神経細胞に、もう一方の娘細胞は表皮細胞に分化するはずが、両方の娘細胞が表皮細胞に分化してしまうなど、WRM-1 の機能を欠損した時と同様の表現型が観察された。また、組換え変異体では、非対称分裂の調節に働くことが知られる MAPK の線虫ホモログ LIT-1 も、細胞表層における非対称性を失っていた。

遺伝子名の対応表(参考)

線虫における名称	一般的な名称
WRM-1	$\beta$ カテニン(Wnt)
HMP-2	$\beta$ カテニン (カドヘリン)
LIT-1	MAPK
APR-1	APC
PRY-1	Axin

次に水本らは、APC の線虫ホモログである APR-1 に注目して研究を進めた。APC は、Wnt シグナル非存在下で  $\beta$  カテニンを分解へと導く「分解複合体 (destruction complex)」の構成因子として知られる。しかし、線虫の WRM-1 は分解複合体の標的配列を持っていないことから、APR-1 の機能は不明だった。彼らが APR-1 の発現を RNAi によって阻害すると、WRM-1 を表層全体に発現させた時と逆の表現型、つまり両方の娘細胞が神経細胞に分化することが分かった。この表現型は、Wnt/MAPK 経路を活性化させた場合と同様と考えられ、APR-1 がこれらの経路に対して抑制的に働いていることを示唆していた。また、APR-1 の発現を抑制すると、WRM-1 が後側の核だけでなく、両方の核に局在することも示された。「APR-1 はタンパク質の核外輸送に関与することからも、前側核における WRM-1 の蓄積を阻害していることは確かなようです」と水本氏は話す。APR-1 や別の分解複合体構成因子 PRY-1 も、WRM-1 と同様に前側の細胞表層に局在していた。また、Wnt シグナルを受容できない変異体では、これらの分子の非対称な局在は失われていた。

これらの結果から、彼らは次のようなモデルを立てている。「細胞表層に局在した WRM-1 が、APR-1 を同じく前側の細胞表層に局在させる。次に、APR-1 が前側核における WRM-1 の排出を誘導し、核の非対称性が確立されると考えています」と水本氏。「細胞表層に局在した Wnt シグナル分子が、結果的には核内の Wnt シグナルを抑制している、非常に複雑なメカニズムです」と説明する。「しかし、別の種類の細胞では、APR-1 が WRM-1 の核への蓄積に働いていることも示されており、今後より詳細に検討する必要があります」。