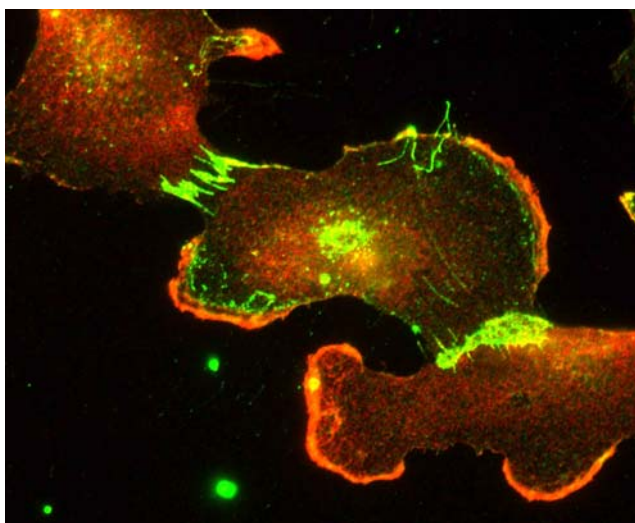


OL-プロトカドヘリンが細胞接着面で細胞移動を促進する

平成 20 年 8 月 6 日

形態形成や器官形成の過程においては、細胞移動が必須の役割を果たしている。細胞の運動や移動は、糸状仮足や葉状仮足を形成するアクチン骨格などによって制御されている。一般的に細胞同士が接触すると、それらの細胞の移動は抑制されるが(contact inhibition of movement)、これには細胞接着分子カドヘリンが関与すると考えられている。OL-プロトカドヘリンはカドヘリンの一種であるが、他のカドヘリンと比べて細胞同士を接着する力が弱く、また細胞内ドメインも独特なアミノ酸配列を持つため、接着以外の機能を持つことが予想されていた。

理研 CDB 高次構造形成研究グループ(竹市雅俊グループディレクター)の中尾慎典(京都大学大学院生、連携大学院制度により理研 CDB に所属)らは、OL-プロトカドヘリンが Nap1 と呼ばれる分子を介してアクチンの重合や N-カドヘリンの機能を調節し、細胞接着面において細胞移動を促進していることを明らかにした。この成果は *The Journal of Cell Biology* 誌に7月21日付でオンライン先行発表された。



培養したヒト星状細胞腫株において OL-pc を発現させると、細胞接触面において OL-pc と Nap1 の共局在がみられる。

OL-プロトカドヘリン(OL-pc)の細胞移動への関与は、同グループの上村、平野らの研究によって示唆されていた。OL-pc を欠損するマウス脳の線条体ニューロンでは、軸索が走行途中で互いに固まってしまう、正常な軸索の伸長・移動が阻害されていたのだ。中尾らは今回、細胞移動におけるOL-pcの具体的な役割を明らかにするために一連の実験を行なった。

まず、マウス脳組織において OL-pc と結合するタンパク質をスクリーニングし、Nap1 と呼ばれる分子を同定した。OL-pc の部分欠損変異を複数作成して、Nap1 との結合領域も決定した。Nap1 は多くの動物種で保存され、WAVE など複数のタンパク質と複合体を形成し、アクチンの編成に作用して葉

状仮足の形成を促進することが知られている。実際に、彼らが行った実験でも、Nap1 は WAVE1と結合しており、上述の複合体を形成していることが示唆された。

そこで中尾らは、細胞移動の制御における OL-pc と Nap1 との関連性を明らかにするために、培養したヒト星状細胞腫 (astrocytoma) 株を用いた実験系を組み立てた。この細胞に、OL-pc や、Nap1 との結合ドメインを欠いた OL-pc (OL-pc Δ NBS) を発現させ、各分子の局在や細胞移動を観察した。まず、OL-pc と Nap1 の局在を追ったところ、コントロール (対照実験) の細胞では、Nap1 は葉状仮足のみに局在しているのに対し、OL-pc を発現させた細胞では、細胞同士の接触面にも局在していた。OL-pc 自身は、カドヘリン特有のホモフィリック (同種) 結合により細胞接触面に濃縮していた。一方、OL-pc Δ NBS を発現させても、Nap1 の細胞接触面への局在は起こらなかった。これらの結果から、OL-pc が細胞間に濃縮することにより、Nap1 を細胞接触面に動員している様相が明らかになった。また、OL-pc は Nap1 だけでなく、WAVE1も細胞接触面に動員していた。

次に、細胞移動に注目して解析を行なった。すると、OL-pc の発現は、接触面をもたない細胞には影響しなかったが、互いに接触している細胞には変化をもたらした。コントロールの細胞では接触面が安定し、一定時間極性を保って並走する様子が見られたが、OL-pc を発現する細胞では接触面が安定せず、接触したり離れたりを繰り返しながらランダムに移動する様子が見られた。また、細胞を密集した状態で培養した場合も、OL-pc を発現した細胞の方が高い移動性を示す事などもわかった。OL-pc の発現によるこれらの変化は、Nap1 や WAVE1 をノックダウンした場合や、OL-pc Δ NBS を導入した場合では見られなかった。これらのことから、OL-pc による接触面の不安定化と細胞移動の促進は、接触面への Nap1 および WAVE1 の局在に依存していることが示された。

続いて、OL-pc の発現とアクチンおよび N カドヘリンの局在との関係を調べた。その結果、コントロールでは、アクチンと N カドヘリンは細胞接触面と平行して局在しているのに対し、OL-pc を発現した細胞では、これらの分子が細胞接触面に対して垂直方向に線上に分布することがわかった。また、N カドヘリンを発現抑制すると、OL-pc を発現させた場合と同様に、細胞移動が促進されることなども明らかになった。

[ウェブ版ではムービーが表示されます]

ヒト星状細胞腫の培養細胞: コントロール (左) では移動する細胞の前線が一行に揃い、互いに接触を維持しながら一方向に進んでいる。一方、OL-pc を発現させた場合はその様な協調は見られず、細胞は互いの位置関係を変えながら移動する。

これらの結果から彼らは、カドヘリンの一種である OL-pc は細胞接触面に局在し、そこに Nap1 および WAVE1 を動員することでアクチンの編成に変化をもたらし、これが N カドヘリンによる細胞接着を阻害して細胞移動を促進するというモデルを示している。同じカドヘリンでも、N カドヘリンは細胞接着に働き、OL-pc は細胞接着を阻害して移動性を高めているという興味深い結果となった。