

平成 26 年 7 月 25 日

細胞が膜分子を選択的に取り込むためのメカニズムを解明

私達のからだの細胞は、その細胞の種類・性質・状況によって細胞外物質(栄養素など)や細胞表面の膜分子を積極的に内部に取り込む機能を有しており、これを「エンドサイトーシス」と呼んでいます。細胞が正常に働くためには、これらの栄養素や膜分子を厳密に区別して細胞内に取り込むことが必要と考えられています。これまで取り込みの選別を行なうしくみは一部明らかにされていましたが、細胞外物質や膜分子の種類豊富さを考えると決して十分なものではありませんでした。

今回、名古屋大学大学院医学系研究科(研究科長・高橋雅英)腫瘍病理学の高橋雅英(たかはしまさひで)教授、榎本篤(えのもとあつし)准教授および翁良(うえんりゃん)特任助教らのグループは、エンドサイトーシスの選択性を制御する新しいしくみを解明しました。エンドサイトーシスにおいて、細胞膜から膜小胞が分離する際に重要な働きをする dynamin(ダイナミン)分子が知られていますが、当研究グループは dynamin の新規結合分子 Girdin(ガーディン)を同定し、「dynamin・Girdin・膜分子」の三者間の様々な結合の組み合わせにより、dynamin の活性制御、さらにエンドサイトーシスの選択性が制御されていることを発見しました(図)。過去の研究で Girdin は成体脳の神経芽細胞の移動、様々な悪性腫瘍(がん)の進行、血管新生に重要であることが明らかとなっており、本研究成果は選択的なエンドサイトーシスを司る基本的なしくみの解明にとどまらず、精神神経疾患の発症および悪性腫瘍の進展のしくみの解明にも寄与するものと期待されます。

本研究成果は、欧州分子生物学機構誌「The EMBO Journal」(ヨーロッパ中央時間 2014 年 7 月 24 日 12 時:正午の電子版)に掲載されました。

プレスリリース

タイトル

細胞が膜分子を選択的に取り込むためのメカニズムを解明

ポイント

○多くの細胞にとって外部の栄養素や細胞表面の分子を内部に取り込むこと（エンドサイトーシス）は細胞の生存、維持、運動能等、実に様々な機能に必須であることがわかっていますが、それぞれの分子の選択的な取り込みのしくみは完全にわかっていませんでした。

○今回の研究により、Girdin（ガーディン）と dynamin（ダイナミン）からなる分子複合体が特定の分子の選択的なエンドサイトーシスを制御することが解明されました。

○今後、精神神経疾患や癌の発症のしくみ、あるいは新規治療薬の開発につながると期待される研究成果と考えられます。

要旨

私達のからだの細胞は、その細胞の種類・性質・状況によって細胞外物質（栄養素など）や細胞表面の膜分子を積極的に内部に取り込む機能を有しており、これを「エンドサイトーシス」と呼んでいます。細胞が正常に働くためには、これらの栄養素や膜分子を厳密に区別して細胞内に取り込むことが必要と考えられています。これまで取り込みの選別を行なうしくみは一部明らかにされていましたが、細胞外物質や膜分子の種類豊富なことを考えると決して十分なものではありませんでした。

今回、名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）腫瘍病理学の高橋雅英（たかはしまさひで）教授、榎本篤（えのもとあつし）准教授および翁良（うえんりやん）特任助教らのグループは、エンドサイトーシスの選択性を制御する新しいしくみを解明しました。エンドサイトーシスにおいて、細胞膜から膜小胞が分離する際に重要な働きをする dynamin（ダイナミン）分子が知られていますが、当研究グループは dynamin の新規結合分子 Girdin（ガーディン）を同定し、「dynamin・Girdin・膜分子」の三者間の様々な結合の組み合わせにより、dynamin の活性制御、さらにエンドサイトーシスの選択性が制御されていることを発見しました（図）。過去の研究で Girdin は成体脳の神経芽細胞の移動、様々な悪性腫瘍（がん）の進行、血管新生に重要であることが明らかとなっており、本研究成果は選択的なエンドサイトーシスを司る基本的なしくみの解明にとどまらず、精神神経疾患の発症および悪性腫瘍の進展のしくみの解明にも寄与するものと期待されます。

本研究成果は、欧州分子生物学機構誌「The EMBO Journal」（ヨーロッパ中央時間 2014 年 7 月 24 日 12 時：正午の電子版）に掲載されました。

1. 背景

エンドサイトーシスは細胞が細胞外物質や細胞表面の膜分子を取り込むために重要であり、これにより様々な細胞機能、例えば細胞の運動、増殖、および生存が維持されています。細胞はその種類・環境などによりこれらの取り込む分子を厳密に選別する必要があるため、その選択性を制御するしくみについて多くの研究

がされてきました。その一つは取り込まれる膜分子に選択的に結合するアダプタータンパク質複合体あるいは積み荷アダプターと呼ばれる分子群による調節ですが（図）、取り込まれる細胞外物質や膜分子の種類豊富なを考えると、上記のしくみは取り込みの選択性を厳密に決定するには不十分とされていました。

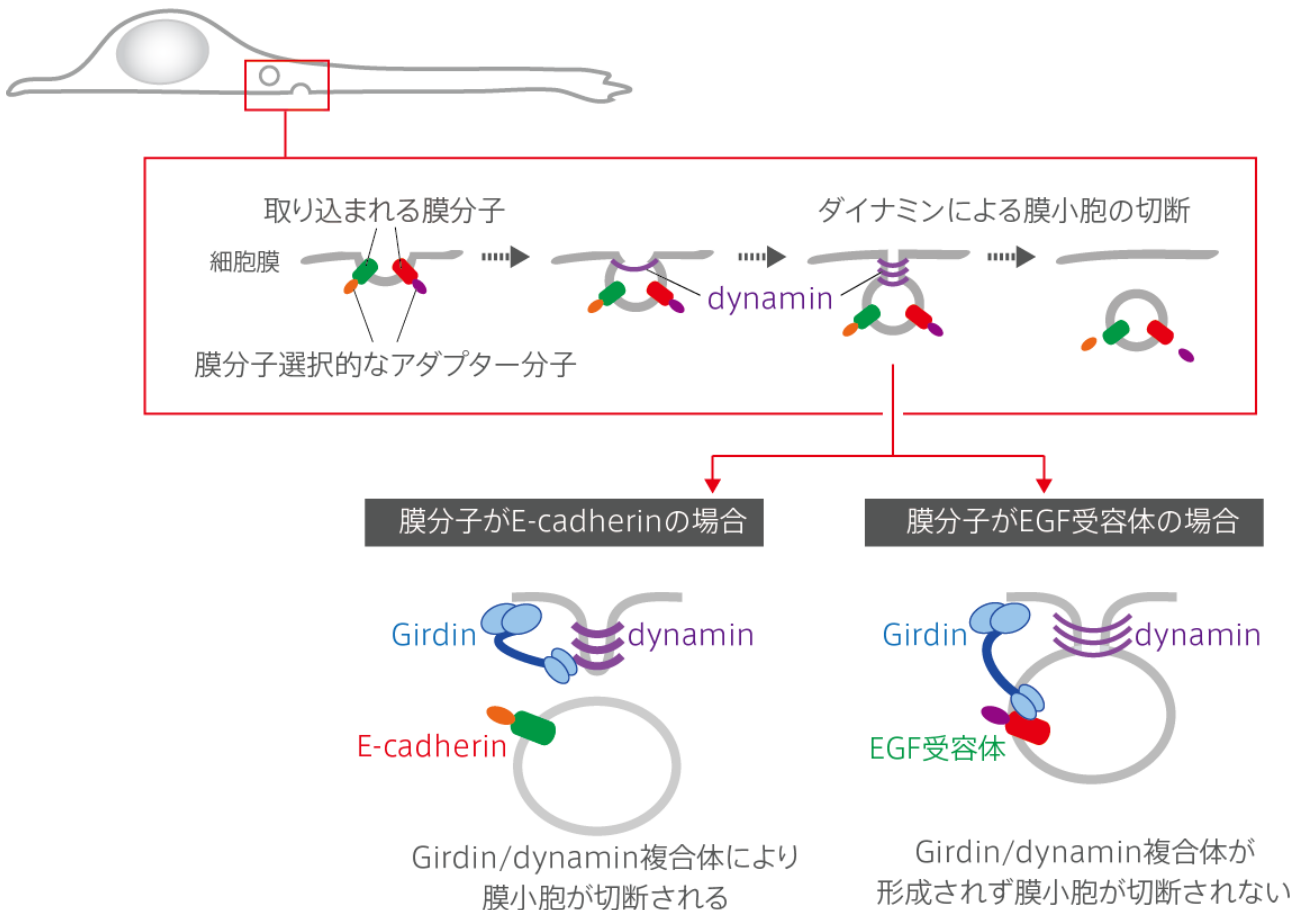
2. 研究成果

細胞がエンドサイトーシスの過程において外部の物質や膜分子を取り込むためには、まず細胞膜が内側にくびれ、その後膜小胞として細胞膜と遊離する必要があります（図）。細胞膜の遊離に重要な働きをする分子として dynamin（ダイナミン）という分子が知られています。今回、研究グループは dynamin の新規結合分子として Girdin（ガーディン）を同定し、Girdin は dynamin と直接結合し、dynamin の活性を高めることを明らかにしました。次に dynamin/Girdin の分子複合体が膜小胞の切断に重要な働きをすることを解明しました。

また Girdin は膜分子である上皮増殖因子（EGF）受容体や接着分子インテグリンとも結合し、これにより dynamin/Girdin の複合体形成が競合的に阻害され、結果的に膜小胞が切断できなくなることを明らかにしました。一方トランスフェリン受容体や E-cadherin などの膜分子を含む膜小胞の場合、Girdin はこれらの膜分子と結合せず、したがって dynamin/Girdin 複合体が形成されることで膜小胞の切断が促進されることが明らかになりました（図）。

本研究結果は、アダプター分子群による選別とは別のエンドサイトーシス選択性のしくみがあることを示しており、細胞はその種類や環境などにより取り込む分子を厳密に選別して細胞機能を発揮していると考えられます。

神経芽細胞・癌細胞・血管内皮細胞



3. 今後の展開

dynamamin はエンドサイトーシスで中心的な役割を果たす分子ですが、その活性の新たな調節因子 Girdin が同定されたことで、エンドサイトーシスの研究分野に新たな発展を促すことが予想されます。また Girdin は神経系発生、癌の進展、血管新生に重要な分子であることから、本研究成果は将来的に精神神経疾患や癌などの新たな治療法の開発に役立つ可能性があると考えられています。

4. 発表雑誌

Liang Weng, Atsushi Enomoto, Hiroshi Miyoshi, Kiyofumi Takahashi, Naoya Asai, Nobuhiro Morone, Ping Jiang, Jian An, Takuya Kato, Keisuke Kuroda, Takashi Watanabe, Masato Asai, Maki Ishida-Takagishi, Yoshiki Murakumo, Hideki Nakashima, Kozo Kaibuchi, Masahide Takahashi. Regulation of cargo-selective endocytosis by dynamin 2 GTPase-activating protein girdin. The EMBO Journal (ヨーロッパ中央時間 2014 年 7 月 24 日付の電子版に掲載) .

English ver.

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/_material/_nu_medical_en/_res/ResearchTopics/girdin_20140724en.pdf