



細胞極性のマニピュレーションによる 組織構築改善技術

生命環境学部 生命科学科
教授 達家 雅明 (たつか まさあき)



連絡先 県立広島大学 庄原キャンパス 5303号室
Tel 0824-74-1756 Fax 0824-74-1756
E-mail tatsuka@pu-hiroshima.ac.jp
URL <http://www.pu-hiroshima.ac.jp/~tatsuka/>

専門分野： 分子生物学、細胞生物学、ゲノム制御システム生物学、分子腫瘍学、放射線生物学

キーワード： 染色体分配、セントロソーム、RhoGDI、オーロラ、染色体パッセンジャー、分子標的治療

● 現在の研究について

ヒトのからだの中の組織構築は、幹細胞が増殖分化をして秩序だった細胞同士の集団としての配列を形成する過程である。組織構築の分化過程では、互いに同じ親細胞（幹細胞）から産み出された細胞同士は、上下（左右）の別を生じさせるような段階が存在する。「symmetrical division（対称分裂）」では同等の2つの幹細胞が産み出されるが、分化の段階では必ず、「asymmetrical division（不均等分裂）」、すなわち、1個の細胞が2個の互いに異なった状態の細胞へ分裂する段階が生じる。こういった分化過程での細胞が有する特性を「細胞極性（cell polarity）」と呼ぶ。細胞社会の形成には秩序だった細胞分裂や不均等分裂が必須であり、細胞極性は組織構築には不可欠の細胞生物学的特性である。また、こういった極性の制御には細胞分裂時期の分裂極機能が重要にかかわっていることが知られている。

RhoGDIは哺乳類では3種類存在するが、alpha型は広くほぼ全ての臓器で発現しており、gamma型は脳、肺、膵臓、小腸、精巣に限定的に発現している。これに対して、beta型は血球系細胞や上皮細胞に発現が見られる。これらの内、beta型のみがアポトーシス実行因子として知られる3型カスパーゼの基質となり、N末欠失型 RhoGDIbeta（ $\Delta N(\text{Casp-3})\text{RhoGDIbeta}$ ）が生じる。申請者たちは、この $\Delta N(\text{Casp-3})\text{RhoGDIbeta}$ が電離放射線照射された胸腺系細胞で高い発現が見られることを見つけ（*Radiat. Res.* 162: 287-295, 2004）、

生物学的指標によるヒトでの放射線被曝検出系（biodosimetry system）を開発した（H23.11.4. 成立特許 4853866 号）。その後の研究から、 $\Delta N(\text{Casp-3})\text{RhoGDIbeta}$ は3型カスパーゼの下流での細胞死実行シグナル経路を担う分子で無いことを突き止めている。また、RhoGDIbeta は他の RhoGDI に観察されない特有の機能として細胞分裂過程での働きがあり、RhoGDIbeta は細胞分裂過程において分裂極に局在することを見つけている（*Int. J. Oncol.* 42:460-468, 2013）。すなわち、RhoGDIbeta には分裂極制御に何らかの役割があると示唆されている。

● 今後進めていきたい研究について

紫外線に曝された皮膚では3型カスパーゼ活性化に伴い RhoGDIbeta はN末端側のアミノ酸を一部失い $\Delta N(1-19)\text{RhoGDIbeta}$ が生じる。この変様 RhoGDIbeta が細胞内で蓄積すると、皮膚細胞の分裂軸方向（細胞極性）が乱れる。細胞極性の乱れは美肌を損なう原因となると考えられる。すなわち、RhoGDIbeta の発現や変様 RhoGDIbeta の生成を抑制する物質の探索はスキンケアのための新規素材探索に繋がるのみならず、皮膚以外の組織構築再生への応用が期待される。

● 地域・社会と連携して進めたい内容

細胞極性をマニピュレーション可能な物質を天然物素材や誘導体化合物ライブラリーからスクリーニングして見つけること。

● これまでの連携実績

1. 特許第 4919457 号（平成 23 年 9 月成立）オーロラ関連がん診断分子 SAKI：広島大学、ツーセル
2. 特許第 4853866 号（平成 23 年 12 月成立）放射線被曝検査システム ABITAN：広島大学、ツーセル