



細胞分裂のマニピュレーションによる 組織構築改善技術

生物資源科学部 生命環境学科 生命科学コース
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

ヒトのからだの中での組織構築は、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。上皮構造維持のための細胞社会の形成には、秩序だった均等分裂と不均等分裂の制御が必須であり、こういった細胞分裂制御は、ヒトの組織構築に不可欠の細胞生物学的特性である。また、この制御には細胞分裂期の分裂極機能が深く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、 α 型は広くほぼ全ての臓器で発現しており、 γ 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、 β 型は血球系細胞や上皮細胞に発現が見られる。3種類のRhoGDI内、 β 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RhoGDI β ($\Delta N(\text{Casp-3})\text{RhoGDI}\beta$)を生じる。申請者たちは、この $\Delta N(\text{Casp-3})\text{RhoGDI}\beta$ 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、RhoGDI β には他のRhoGDIに観察されない細胞分裂過程での働きがあり、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)。アポトーシス誘導時に発現上昇が観察される $\Delta N(\text{Casp-3})\text{RhoGDI}\beta$ も分裂極に局在し、3型カスパーゼ下流で細胞死の実行因子として機能するのではなく、アポトーシスにより死滅しなかった細胞の生存後における細胞分裂制御に深く関係していた (J. Cell Physiol. 231:2493-2505, 2016; 2019 Jan 16. doi: 10.1002/jcp.28154. [Epub ahead of print])。すなわち、RhoGDI β は分裂期細胞の極制御を通じて、細胞分裂の様式の決定に関与する。

● 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 $\Delta N(1-19)\text{RhoGDI}\beta$ が発現する。その結果、皮膚組織の基底膜上での分裂細胞の分裂軸の方向性は乱れる。分裂軸の乱れは上皮構造のホメオスタシスに影響を与え、美肌を損なう原因となると考えられる。すなわち、RhoGDI β の発現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可能性が高い。また、皮膚以外の組織構築の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

RhoGDI β 発現細胞で発現抑制の生理活性を有する低分子量化合物について、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する。

● 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: ツーセル (広島大)
- 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: ツーセル (広島大)