

特集：観て考える，考えて観る—細胞内オルガネラの空間構造変化

## 細胞運動におけるアクチン細胞骨格と膜輸送の協調

### 榎 本 篤

アクチン細胞骨格は細胞内の動的なプロセスにおいて中心的な役割を担うオルガネラの一つであり，ダイナミックな重合と脱重合により細胞の形態や運動を巧みに制御することで，発生における組織の構築や腫瘍細胞の浸潤を制御している．細胞運動では，接着因子や増殖因子受容体のエンドサイトーシス，あるいは形質細胞膜そのものの動的な輸送が重要な役割を果たしており，この過程においてもアクチン細胞骨格，とくに細胞膜を裏打ちする「膜骨格」が重要であることが明らかにされつつある．本稿では細胞運動におけるオルガネラの空間的構造変化という観点から，アクチン細胞骨格と膜輸送の協調関係について近年明らかにされたことを概観する．

#### 1. はじめに

アクチン細胞骨格は細胞内の動的なプロセスにおいて中心的な役割を担うオルガネラの一つであり，そのダイナミックな重合と脱重合により細胞の形態や運動を巧みに制御することで，発生における組織の構築や腫瘍細胞の浸潤を制御している．近年，適切な制御をうけた細胞運動では，接着因子や増殖因子受容体のエンドサイトーシス，あるいは形質細胞膜そのものの動的な輸送が重要な役割を果たしており，この過程においてもアクチン細胞骨格，とくに細胞膜を裏打ちする「膜骨格」が重要であることが明らかにされつつある．本稿では細胞運動におけるオルガネラの空間的構造変化という観点から，アクチン細胞骨格と膜輸送の協調関係について明らかにされたことを概観し，最後に私達の研究室で最近同定された新規アクチン結合分子 Girdin/Ccdc88a (別名 APE) が細胞運動と膜輸送に関連している可能性について紹介したい．

#### 2. 形質細胞膜を裏打ちする「アクチン膜骨格」とその機能

真核細胞内で最も豊富に存在するタンパク質アクチンから構成されるアクチン細胞骨格が，細胞の形態維持や細胞運動に必須な構造であることは広く知られている<sup>1)</sup>．Rhoファミリーをはじめとした低分子量 G タンパク質やその下流分子 (WASP/WAVE ファミリータンパク質や Arp2/3 複合体) の活性化により，アクチンは重合と脱重合を繰り返す，ストレスファイバーやラメリポディア (葉状仮足)，あるいはフィロポディア (糸状仮足) といった特徴的な骨格構造の形成やダイナミズムを制御している<sup>2)</sup>．これらのアクチン構造は蛍光顕微鏡で観察可能であり，近年発展したイメージング技術によりその細胞内動態の詳細が明らかになりつつあるのは周知のところである．

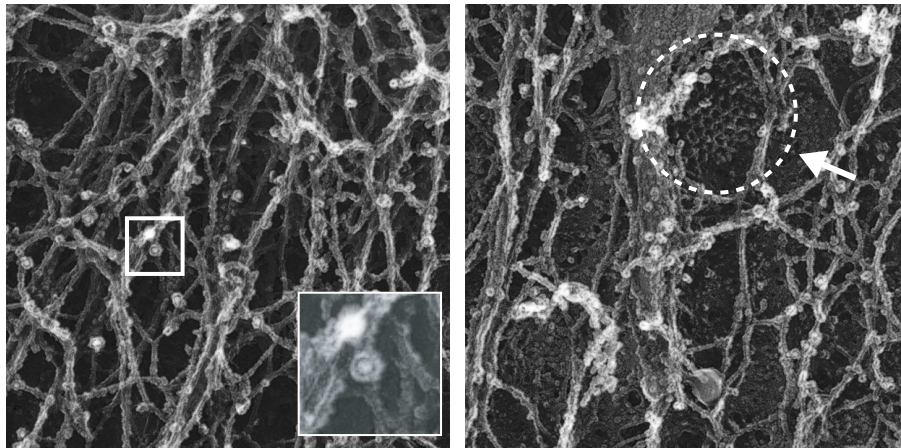
一方，アクチン骨格は細胞膜の細胞質側表面 (膜直下) にも豊富に存在している<sup>3,4)</sup>．この「膜骨格 (membrane skeleton)」と呼ばれるアクチン線維構造は通常の蛍光顕微鏡では観察できないが，急速凍結-ディープエッチ-白金炭素蒸着を用いた電子顕微鏡で観察すると，細胞膜を裏打ちするようにアクチン線維がびっしりとはりめぐされている様子が観察される (図 1A および臼倉先生の稿)．膜骨格は細胞膜を裏打ちして，その構造学的な基盤 (形の変形や維持) を与えるとともに膜の柔軟性にも寄与する．また膜骨格は細胞膜上のコンパートメントを形成し，膜分子や細胞膜リ

名古屋大学高等研究院/名古屋大学大学院医学系研究科  
腫瘍病理学 (〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65)

Coordination of actin cytoskeleton and membrane transport  
in cell migration

Atsushi Enomoto (Institute for Advanced Research, Nagoya  
University/Department of Pathology, Nagoya University  
Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku,  
Nagoya 466-8550, Japan)

A



B

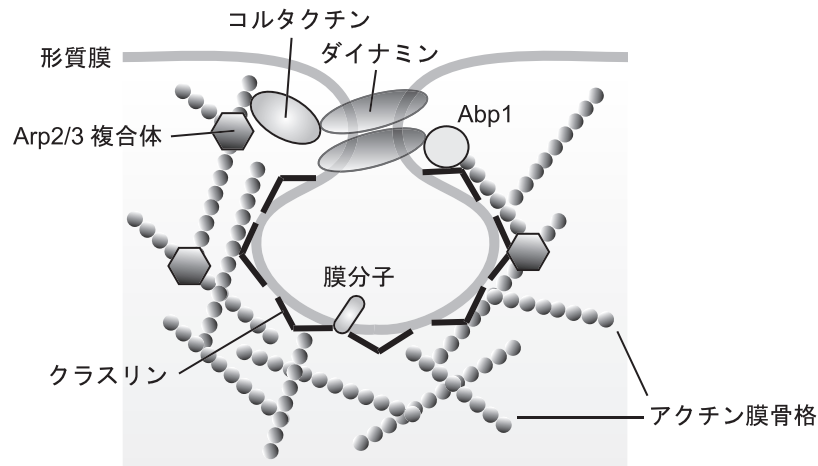


図1 アクチン膜骨格とクラスリン被覆ピット

A, ヒト臍帯血由来内皮細胞 (HUVEC) の膜骨格の急速凍結ディープエッチイメージとアクチン結合タンパク質 Girdin (本文参照) の局在を示す。網目状に枝分かれしたアクチン線維とそれに結合するタンパク質 (複合体) が確認される。本イメージは膜骨格を抗 Girdin 抗体で標識後のレプリカ像であるため、Girdin の局在は周囲にハローを有する白い点として確認される (左図, 囲み)。右図では六角形の格子から構成されるクラスリン被覆ピットも観察され (点線の円で示す), その周囲にはアクチン骨格が豊富に存在することがわかる。

B, アクチン膜骨格によって制御されるエンドサイトーシスのモデル。活性化された Arp2/3 複合体はクラスリンで被覆されたピットを囲むように枝分かれしたアクチンネットワークを形成する。G タンパク質ダイナミンはコルタクチンや Abp1 等のアクチン結合タンパク質群を介してアクチン線維と結合する。ここには記載していないが、アクチン線維に結合するミオシンモータータンパク質群はアクチン線維を膜にアンカーする役割も有している。アクチンネットワークが次々と形成されることにより、ダイナミンによる被覆膜の切断を可能にする。

ン脂質の拡散抑制に働くことが示されている<sup>4,5)</sup>。すなわち、膜骨格による膜分子の拡散抑制により細胞膜上には固有の機能をもつドメインが形成され、細胞のシグナル伝達や、神経細胞における機能の極性を形成している<sup>4,6)</sup>。また膜骨格はカベオラやクラスリン被覆ピットの周囲に豊富に観察され (文献3および図1A), このことはアクチン細胞骨格の動態がエンドサイトーシスや膜輸送に重要な役割を有していることと合致するものである。受容体等のエンドサイトーシスの過程におけるアクチン細胞骨格やその制御

因子の機能に関しては多くの知見が得られており、膜直下におけるアクチンの脱重合が細胞膜の出芽からクラスリン被覆小胞の形成までの過程で重要であるとされている (図1B)<sup>7)</sup>。

### 3. 細胞運動におけるアクチン膜骨格と膜輸送

細胞の運動は、組織の形成、細胞分化、神経ネットワークの形成、創傷の治癒など様々な生理的現象、さらにはがん細胞の浸潤や転移などを制御している。培養皿中で観察

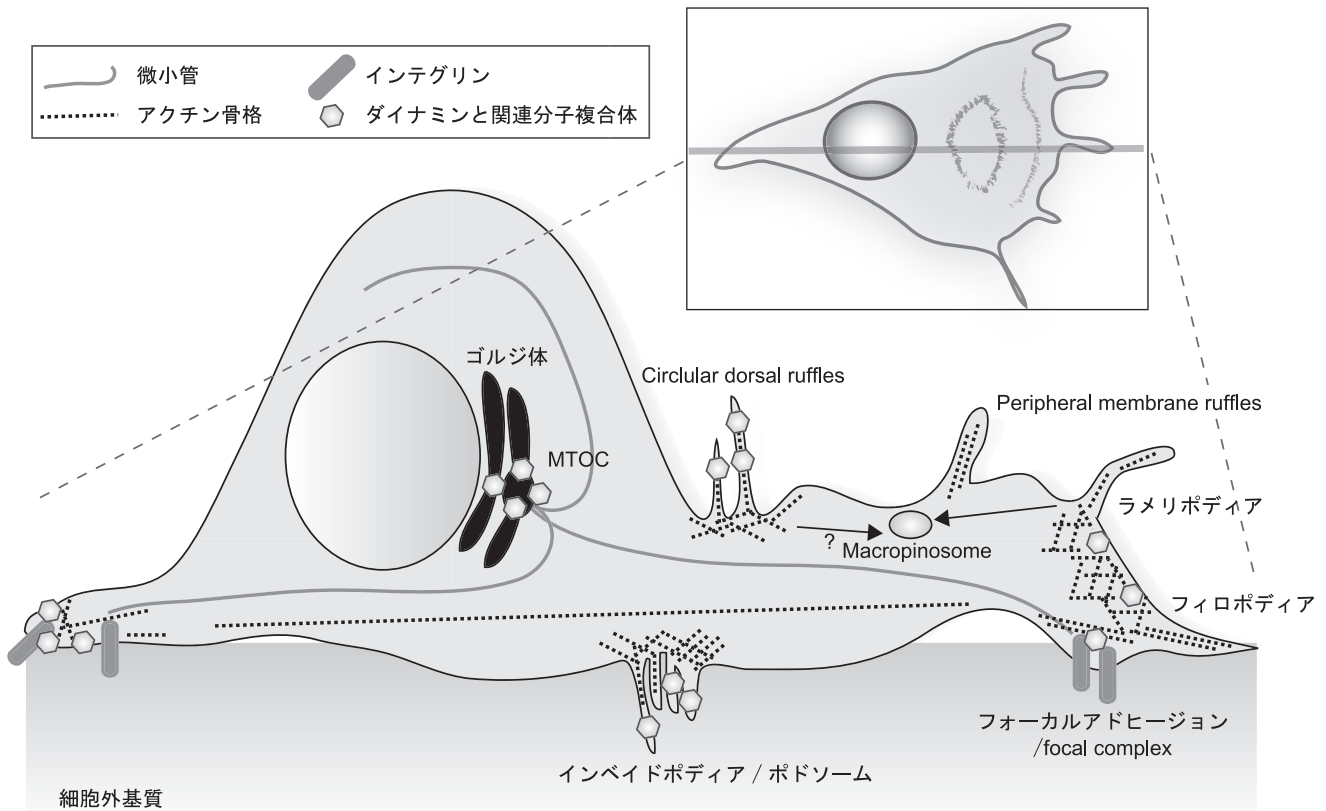


図2 細胞運動におけるダイナミンとアクチン膜骨格の機能

培養皿上において運動する細胞は右上の囲みに示すように運動の先端部（リーディングエッジ）を扇型に広げて、細胞の前と後という極性を形成して前進している。アクチン線維で構成される細胞内構造物にはラメリポディア、フィロポディア、ポドソーム、インペイドポディア、circular dorsal ruffles (waves), peripheral membrane ruffles 等があり、図に示すように細胞膜直下のアクチン膜骨格によってサポートされている。ダイナミンはこのような場所に局在してインテグリンや受容体のエンドサイトーシスに働く他、膜のリモデリング（形質膜の形態変化）に関与することが示唆されている（本文参照）。

すると、運動している細胞は「リーディングエッジ」と呼ばれる細胞の先端部で、アクチン骨格を脱重合させて細胞膜の形態を変形させ、細胞外基質との接着を可能にすることで前方への移動を可能にしている。一方で運動する細胞の後方では細胞膜を退縮させ、細胞-細胞外基質間の結合を切り離している。運動中には細胞の前方方向に形質膜が次々と供給されることも必要である。さらに細胞は運動中に、その移動方向に連動して、ゴルジ体、中心体、フォーカルアドヒージョン（focal adhesion）などの細胞内オルガネラの局在を巧みに変化させる（図2<sup>8)</sup>。このような細胞運動中における細胞内の膜構造あるいはオルガネラの動的な変化に関して、アクチン骨格や微小管などの骨格タンパク質の重要性は疑いないとしても、上述の膜骨格やそれに関連した膜輸送機序の関与とその制御機構は十分には明らかになっていない。近年、細胞運動における膜輸送の関与が明らかになりつつあるので、膜骨格との予測される関連を含めて以下に述べたい。

### (1) 細胞運動におけるダイナミン分子の機能

ダイナミン（dynamin）は増殖因子受容体等のクラスリン依存性あるいはカベオラ依存性なエンドサイトーシスで重要な働きを有するGTP結合タンパク質であり、ダイナミン1からダイナミン3の三つのアイソフォームが知られている。ダイナミンにはGTPase（GTP分解酵素）活性を有するドメイン（large GTPase domain）の他、細胞膜の脂質に結合するPH（pleckstrin homology）ドメインやSH3（Src-homology 3）ドメイン結合活性を有するPRD（proline/arginine rich domain）を有し、様々なタンパク質と会合して機能する。ダイナミンの特徴的な機能の一つは、多量体を形成して形質膜を中心とした管状の構造をとり、さらにGTPの加水分解のエネルギーを利用して、形質膜をちぎりとるように切り離す機能を有していることである。この膜を締め付ける機能を利用してダイナミンはクラスリン被覆小胞を細胞膜から細胞内に切り離すことを可能にしている。この過程においてダイナミンがAbp1、コルタクチン、プロフィリンなどのアクチン結合分子と協調して働くことが必要とされている<sup>9)</sup>。

近年の研究によりダイナミンはクラスリン被覆小胞だけでなく、運動する細胞のリーディングエッジのラメリポディアやゴルジ体、さらにはがん細胞やマクロファージ系の細胞にみられ接着や運動を司るとされるポドソーム (podosome), 悪性腫瘍細胞の浸潤に関与するとされるインバイドポディア (invadopodia/浸潤仮足, 局所的な細胞外基質の分解に関与する膜の突起様構造物), 細胞運動能やマクロピノサイトーシスに関与する circular dorsal ruffles (waves) といった動的な膜構造に局在して機能していることが示された (図2)<sup>10,11)</sup>. このような膜構造の膜直下では Arp2/3 複合体の活性化によって枝分かれ構造を有する緻密なアクチンネットワークが形成されるが, そこにダイナミンとアクチン結合タンパク質コルタクチンの複合体が局在することが明らかにされている<sup>11)</sup>. このことはダイナミンがラメリポディアや circular dorsal ruffles で細胞内の膜構造を積極的に変化させ, 細胞の接着, 運動や浸潤を制御することを示唆している. このような場所におけるダイナミン複合体の機能として第一に考えられるのは, カベオラあるいはクラスリン依存的なエンドサイトーシス (とくにインテグリンや増殖因子受容体, 下記参照) を制御している可能性である. 一方, ポドソームや circular dorsal ruffles にはクラスリンやそれに結合するアダプタータンパク質の局在が観察されないことを考えると, ダイナミン複合体はエンドサイトーシスのみに関わるのではなく, 形質膜のリモデリング, すなわち形質膜を変形させたり (membrane deformation), 押し出したり, 引き戻したり, 切断したりすることで, ラメリポディアの前方への進展や細胞の接着に関わっている可能性も推測される<sup>10)</sup>.

ダイナミンがコルタクチンや Abp1 などの分子を介してアクチンに結合していることから, 前述のアクチン膜骨格がラメリポディアや circular dorsal ruffles 等のダイナミックな膜のリモデリングにおいて重要な働きをしていることは想像にかたくないが, その詳細なメカニズムは明らかになっていない. 最近の知見では, 細胞運動時においてラメリポディア周辺の細胞膜内の脂質の挙動は細胞全体ではなく, ラメリポディア周辺に限局していることが報告された<sup>11)</sup>. すなわちラメリポディアやポドソーム, circular dorsal ruffles, あるいはインバイドポディアは, それぞれが一つの細胞内オルガネラとして, あるいは独立した細胞膜コンポーネントとして考えることができる. 運動する細胞のリーディングエッジに限って考えれば, 細胞はタンパク質複合体と膜骨格を利用することで「ラメリポディア」という一つのオルガネラを形成し, 細胞の「前」と「後ろ」という極性を形成しているのかもしれない.

## (2) インテグリンと Rab ファミリー低分子量 G タンパク質

細胞が方向性をもって移動するときには, 増殖因子を受容する受容体や接着因子インテグリンなどの局在は高度に極性化していることが知られ, その細胞内配置には膜輸送メカニズムが深く関与している. インテグリンは運動する細胞が細胞外基質との接着をする上において必須の分子であり, フォーカルアドヒージョン (focal adhesion) あるいは focal complex と呼ばれる接着部位に  $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖のヘテロ二量体として局在している. 過去にはインテグリンは移動する細胞の後方でさかんにエンドサイトーシス (internalization) され, 小胞によって前方方向に輸送された後, エキソサイトーシスにより細胞表面に配置されて前方における接着に用いられる, という説もあったが, 現在までその確実な証拠は得られていない. 現在では, インテグリンのエンドサイトーシスはむしろ細胞の前方でさかんに起こっているであり, 後方ではそのような現象は観察されないとされているが今後の検討が待たれるところである. このインテグリン分子のエンドサイトーシス/エキソサイトーシスによるフォーカルアドヒージョンのターンオーバーは細胞接着, 細胞進展, 細胞運動に必須であり, これを制御している分子としては, フォーカルアドヒージョンに局在する FAK (focal adhesion kinase) やその基質などが多く報告されている<sup>12)</sup>.

取り込まれたインテグリン分子を含む小胞は細胞の後方にむかって輸送されたのち核周囲のリサイクリングエンドソーム (perinuclear recycling compartment, PNR) に集積するとされている. インテグリンはその後リサイクリングエンドソームあるいはトランスゴルジ網から細胞前方のラメリポディアにエキソサイトーシスされることが観察されている.

インテグリンの細胞内輸送の分子機構は主に低分子量 G タンパク質である Rab ファミリーや Sar/Arf ファミリー分子によって制御されている (図3). 初期エンドソームあるいはリサイクリングエンドソーム上に局在しているインテグリンはそれぞれ Rab4, Rab5 あるいは Rab11 等の働きにより細胞膜上に輸送されるとされている. Arf ファミリーは主に膜輸送においてドナー膜系からの小胞形成 (budding) に重要な分子であるが, 多くのインテグリンが Arf6 の活性に依存してリサイクリングの経路をたどることが示されている.

細胞運動においては走化性因子/増殖因子受容体のリン酸化, あるいはインテグリンを起点とした細胞内シグナル伝達機構が重要な機能を果たしており, 上記のインテグリン輸送においても細胞内シグナル伝達と密接に関連していることが予想される. Norman らのグループでは血小板由来増殖因子 (PDGF) をはじめとした様々な増殖因子受容



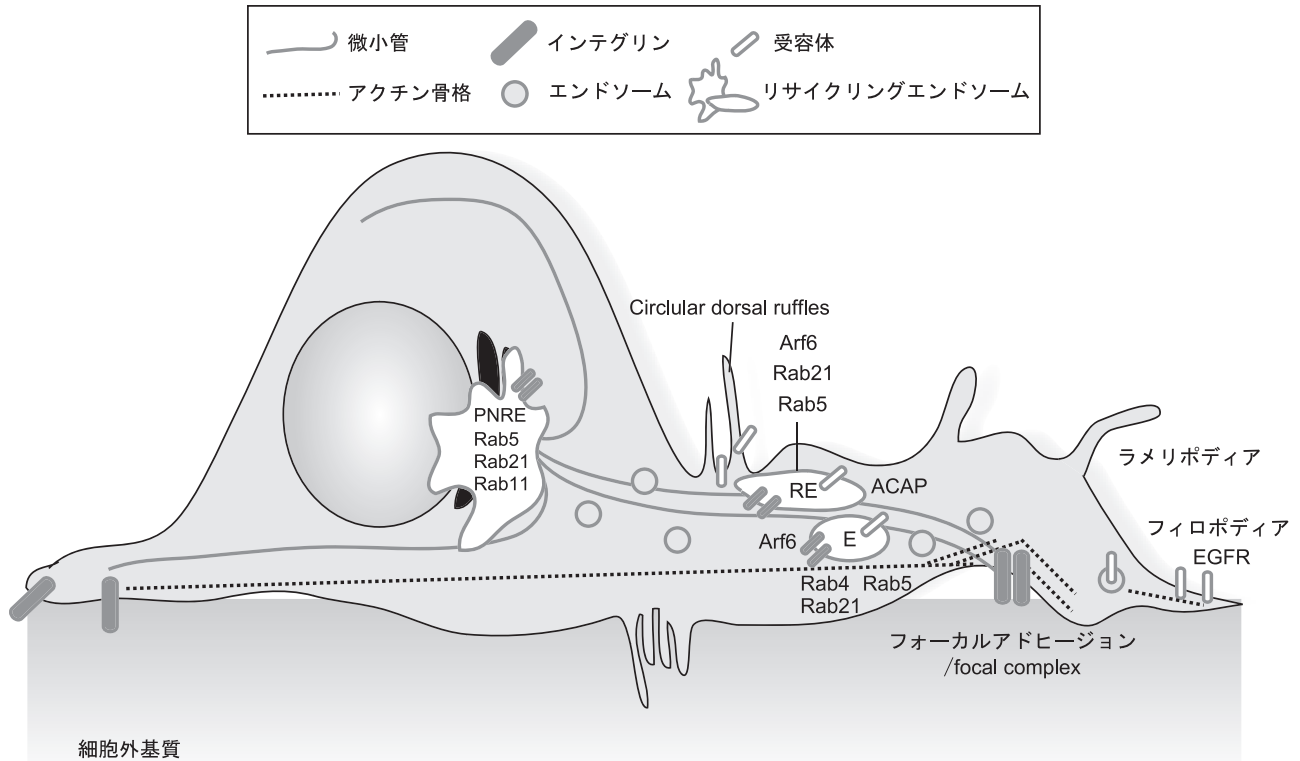


図3 細胞運動におけるインテグリンや受容体の膜輸送の関与

運動している細胞の先端部におけるラメリポディアの基部から先端部付近にかけて形成される focal complex はインテグリン等の接着分子とその複合体より形成され、フォーカルアドヒージョンへと成熟する。インテグリンの輸送には様々な Rab ファミリー分子が多様な形で関与することが予想されるが、代表的な経路としては Rab21 あるいは Rab5 陽性のエンドソームによって取り込まれ、Rab4 あるいは Rab11 依存性のリサイクリング経路によって再び細胞膜上に配置されることが知られている。インテグリンの他、増殖因子の受容体も膜骨格や Rab ファミリー分子のサポートを受けて輸送される。本文中には記載していないが、circular dorsal ruffles においても EGF 受容体 (EGFR) の取り込みがクラスリン非依存性に行われ、その過程においてもダイナミンやコルタクチンが重要な役割を有していることが報告されている (文献 29)。

体の下流で活性化されるセリン・スレオニンキナーゼの一つである Akt (別名 PKB, protein kinase B) がその代表的な基質である GSK-3 $\beta$  を介して  $\alpha\beta3$  あるいは  $\alpha5\beta1$  インテグリンのリサイクリングを制御していることを報告した<sup>13)</sup>。引き続いて、 $\beta1$  インテグリンの細胞内領域に直接結合している Arf6 GTPase の GAP (GTPase 活性促進因子) である ACAP1 (Arf-GAP with coiled coil, ANK repeat and PH domains 1) を Akt がリン酸化する結果、インテグリンの RNRC を介したリサイクリングを促進することが明らかとなった<sup>14)</sup>。

腫瘍の進展という点からも Rab によるインテグリン輸送は重要である。Rab11c (別名 Rab25) は  $\alpha5\beta1$  インテグリンと直接結合することで卵巣由来の悪性腫瘍細胞におけるインテグリンの局在を「pseudopodia」と呼ばれる膜突起構造に集積させることで浸潤能を制御しているという報告もある<sup>15)</sup>。このように細胞運動において、膜輸送によるインテグリンの局在制御あるいはフォーカルアドヒージョンのリモデリングは、走化性因子あるいは細胞外マトリッ

クスによる高次的な調節を受け、細胞の運動能や浸潤能、さらには細胞の極性を制御しているものと考えられる。フォーカルアドヒージョンにおいてインテグリンはその細胞内ドメインにタリン (talin) やアクチニン ( $\alpha$ -actinin) といった分子を介してアクチン膜骨格に結合していることから、インテグリンのリサイクリングにもアクチン膜骨格は当然重要な働きをしているものと考えられる。上述のダイナミンもフォーカルアドヒージョンにおけるインテグリンのクラスタリング制御に重要であることが示されているが<sup>16)</sup>、膜骨格との詳細な関連は未解決である。

接着分子の細胞内輸送が細胞の運動や形態変化に重要であることは、インテグリンの他にも、免疫グロブリンスーパーファミリーに属する神経接着分子 L1 や細胞間接着分子の代表的存在であるカドヘリンについても検討されている。L1 とインテグリンの取り込みに共通する分子機構としては、エンドサイトーシス機序におけるアダプタータンパク質として知られる Numb が重要な機能を有していることが最近報告されている<sup>17)</sup>。Numb は極性決定因子として

知られる Par-3 や atypical protein kinase C (aPKC) とも結合して機能制御を受けている。細胞の極性決定は、細胞運動におけるアクチン細胞骨格のリモデリングにとって最も重要な内因的な規定因子であり、上記の報告はアクチン膜骨格とエンドサイトーシスの関わりを考える上においても大変興味深いものである。

#### 4. 細胞運動における受容体のエンドサイトーシスと細胞骨格

増殖因子の受容体として代表的な上皮細胞増殖因子 (EGF) 受容体、インスリン様増殖因子 (IGF-1) 受容体、神経成長因子 (NGF) 受容体等はそのリガンド結合とともに細胞内に取り込まれ、エンドソームに局在しながら細胞内へ様々なシグナルを伝達する。この受容体のエンドサイトーシスがそれぞれの増殖因子のシグナルの増強や持続

性、あるいは受容体の分解 (degradation) やユビキチン化 (ubiquitination) にとって重要であることはよく知られている<sup>18,19)</sup>。受容体は膜上にリサイクリングされることもあり、この場合は再度リガンドに対する感受性を獲得することになる。これらの受容体のインターナリゼーションにおいても上述のダイナミンや Rab ファミリー分子がやはり重要な働きを有しており、インテグリン輸送との共通点も多い。

細胞運動にとっても受容体の取り込みは重要で、最近では、ショウジョウバエの卵形成の過程で、将来卵門を形成するボーダー細胞が卵母細胞に向かって移動する際に、EGF 受容体のエンドサイトーシスとエキソサイトーシスによるリサイクリングが必須であることが示され<sup>20)</sup>、個体において受容体の膜輸送が細胞運動にとって重要であることが初めて示された。

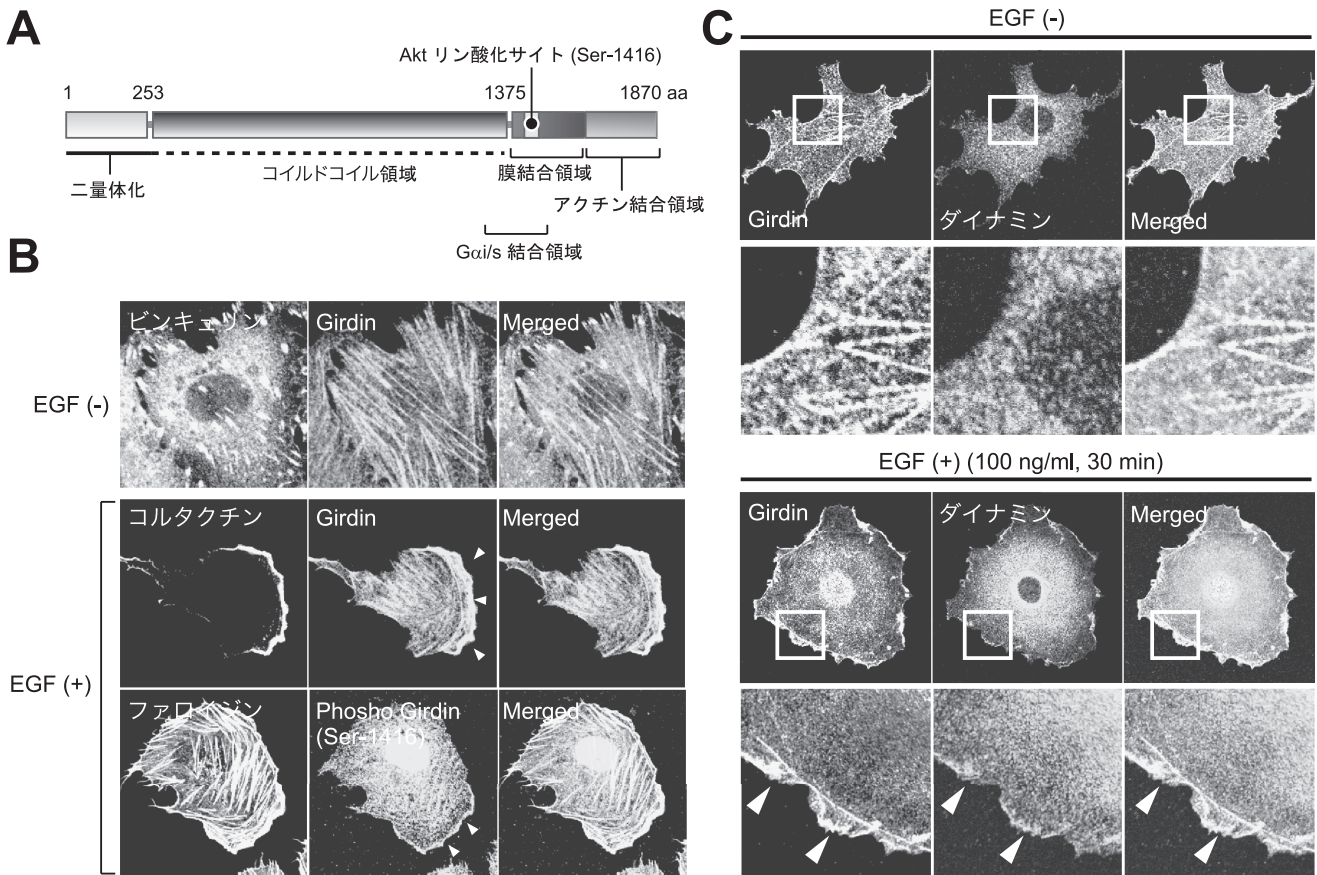


図4 Girdin/Cdc88a とその細胞内局在

**A**, Girdin (別名 Cdc88a, APE, GIV) の一次構造を示す。Girdin は N 末端ドメインとそれに続く長いコイルドコイル領域によって二量体を形成し、C 末端ドメインによってアクチン線維に直接結合する。C 末端ドメインの前半部分に Akt リン酸化サイトと三量体 G タンパク質結合領域が存在する。

**B**, Vero 線維芽細胞における Girdin およびリン酸化 Girdin の細胞内局在。非刺激下では Girdin はアクチン線維に共局在する。EGF で刺激すると運動する細胞の先端部 (リーディングエッジ) に集積して観察される。(文献 28 より許可を得て転載)

**C**, COS7 細胞における Girdin とダイナミンの局在。COS7 細胞においては Girdin はアクチン線維との共局在の他、細胞質内にドット状の局在が認められる。このぼんやりとしたドット状の Girdin はダイナミンとの共局在が認められる。一方、EGF で細胞を刺激すると細胞の周囲にラップリングが観察され、ここに Girdin とダイナミンの共局在が認められる。

アクチン膜骨格がこれら受容体の取り込みに重要であることは想像にかたくないが、アクチン骨格と受容体動態のより直接的な相互作用を示す研究もある。細胞が運動するときにラメリポディアからさらに前方に伸びる細長い構造物としてフィロポディアが観察されるが(図3)、このフィロポディアにそって活性化されたEGF受容体が後方(細胞質側)に輸送されることが示されている<sup>21,22)</sup>。このEGF受容体の後方輸送はエンドサイトーシスに先じて膜表面上で観察され、アクチン線維の走行方向に依存して観察される。この現象は細胞が増殖因子の濃度勾配を感受し、極性をもった細胞運動を維持するために重要であると推測される。ここでもフィロポディアという膜構造とその直下のアクチン膜骨格が重要な機能を果たしていると推測される。

### 5. 新規アクチン結合分子 Ccdc88a/Girdin の機能

最後に、最近私達は、アクチン膜骨格に結合し膜輸送との関連が推測される新規分子を同定したので紹介したい。Girdin (girders of actin filament) あるいは Ccdc88a (coiled-coil domain containing 88a) と名付けられた本分子(以下 Girdin) は全長 250 kDa の大きな分子で図 4A に示すような一次構造を有している<sup>23)</sup>。Girdin は酵母ツーハイブリッド法を用いて Akt の新規基質として同定したもので、多くの培養細胞に発現が確認されている。Girdin は N 末端ドメインとそれに続く長いコイルドコイル領域によって二量体を形成し、C 末端ドメインによってアクチン線維に直接結合する。すなわち二量体としての Girdin 分子は  $\alpha$ -アクチニンやフィラミンなどのアクチン結合タンパク質と同様、アクチン結合ドメインを二つ有しており、アクチン線維を架橋する機能をもつことが予想される。通常の蛍光免疫染色を行うと細胞質にびまん性に、あるいはアクチンストレスファイバー上に確認されるが、急速凍結・ディープエッチ電子顕微鏡法を用いてその局在を観察すると、アクチン膜骨格直上あるいはクラスリン被覆ピット周囲に豊富に存在していることがわかる(図 1A)。Girdin は Akt1 および Akt2 によって C 末端ドメインの 1416 番目のセリンがリン酸化される。蛍光免疫染色ではリン酸化された Girdin は運動する細胞の先端部のラメリポディアに局在し、Akt によるリン酸化が細胞運動の制御あるいはラメリポディアのリモデリングに関連することを示唆する。現在までに Girdin を RNA 干渉法でノックダウンすると、アクチン細胞骨格の再構成に異常がみられ、線維芽細胞<sup>23)</sup>や乳がん細胞(Jiang ら、投稿中)あるいは血管内皮細胞<sup>24)</sup>の遊走が阻害されることを確認している。リン酸化による Girdin の機能調節についての詳細は現時点では明らかになっていないが、アクチン細胞骨格あるいは膜輸送の制御に関与している可能性があり、今後の検討課題である。

本分子は他の研究室から 1) Akt のリン酸化を促進する因子として、2) ダイナミンの結合分子として、3) 三量体 G タンパク質  $\alpha$  サブユニットの結合分子として同定されている<sup>25-27)</sup>。特にダイナミンや三量体 G タンパク質  $\alpha$  サブユニットは膜輸送の重要な制御分子であり、他にも Girdin の結合分子の候補として Rab ファミリーの関連分子が挙げられていることから(私信、未発表)、Girdin の機能はアクチン細胞骨格の制御と膜輸送に関連していることが示唆される。COS7 細胞で Girdin とダイナミンの局在を検討したところ、非刺激下では細胞質のドット状の構造物において共局在するのみであるが、EGF 刺激下ではラメリポディアにおける両者の共局在が確認された(図 4C)。Farquhar らのグループは本分子を GIV (G $\alpha$ -interacting vesicle-associated protein) と命名し、GIV と G $\alpha$ i および G $\alpha$ s 分子が、小胞体-ゴルジ体間輸送に関わる COPI 小胞において共局在することを示している<sup>27)</sup>。

Akt は代表的ながん遺伝子産物の一つであり、その発現や活性の異常は発がんや転移と強く関連することが証明されている。また上述のように、Akt の活性はインテグリンなどの膜分子の輸送とも強い関連があることが示されている。今後 Girdin あるいはそのファミリー分子群<sup>28)</sup>が、いかに Akt シグナル、細胞運動あるいは膜輸送のクロスロードに成り得るのか、詳細な検討が待たれるところである。

### 6. おわりに

本稿でアクチン細胞骨格の研究は、蛍光顕微鏡で通常観察されるストレスファイバーや細胞の先端で認められるラメリポディア、フィロポディアの動態を指標に行われている場合が多い。本稿で述べた細胞運動における細胞骨格と膜輸送の関連を今後詳細に検討するためにも、アクチン膜骨格の動態を特異的に制御する分子群の詳細な機能解析を電子顕微鏡や分子イメージングの技術を組み合わせて検討していくことが必要と思われる。細胞膜は細胞の運動中に最も動的に変化するオルガネラの一つと考えることができる。これを支える膜骨格が細胞内シグナルをどのように膜に伝えるのか、細胞運動と膜輸送がどのように統合されているのか非常に興味のもたれるところである。

### 謝辞

本稿で述べた研究は名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍病理学高橋雅英先生、名古屋大学先端技術共同研究センター白倉治郎先生、国立精神・神経センター諸根信弘先生、名古屋大学大学院医学系研究科薬理学貝淵弘三先生、渡辺崇先生との共同研究です。また本研究は科学技術振興調整費・若手研究者の自立的な研究環境整備促進事業によって支援されたものです。

## 文 献

- 1) 中川裕之, 宮本茂昭 (2006) 蛋白質・核酸・酵素, **51**, 505-510.
- 2) 朴 宣奏, 竹繩忠臣 (2006) 蛋白質・核酸・酵素, **51**, 511-515.
- 3) 諸根信弘, 白倉治郎 (2003) 実験医学別冊 バイオイメージングでここまで理解る (楠見, 小林, 吉村, 徳永編), pp. 132-137, 羊土社, 東京.
- 4) 中田千枝子, 諸根信弘, 楠見明弘 (2006) 蛋白質・核酸・酵素, **51**, 672-682.
- 5) Kusumi, A., Nakada, C., Ritchie, K., Murase, K., Suzuki, K., Murakoshi, H., Kasai, R.S., Kondo, J., & Fujiwara, T. (2005) *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, **34**, 351-378.
- 6) Nakada, C., Ritchie, K., Oba, Y., Nakamura, M., Hotta, Y., Iino, R., Kasai, R.S., Yamaguchi, K., Fujiwara, T., & Kusumi, A. (2003) *Nat. Cell Biol.*, **5**, 626-632.
- 7) Kaksonen, M., Toret, C.P., & Drubin, D.G. (2006) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **7**, 404-414.
- 8) Ridley, A.J., Schwartz, M.A., Burridge, K., Firtel, R.A., Ginsberg, M.H., Borisy, G., Albrecht, R., & Horwitz, A.R. (2003) *Science*, **302**, 1704-1709.
- 9) Praefcke, G.J.K. & McMahon H.T. (2004) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **5**, 133-147.
- 10) Buccione, R., Orth, J.D., & McNiven, M.A. (2004) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **5**, 647-657.
- 11) Kruchten, A.E. & McNiven, M.A. (2006) *J. Cell Sci.*, **119**, 1683-1690.
- 12) Pellinen, T. & Ivaska, J. (2006) *J. Cell Sci.*, **119**, 3723-3731.
- 13) Roberts, M.S., Woods, A.J., Dale, T.C., Van Der Sluijs, P., & Norman, J.C. (2004) *Mol. Cell Biol.*, **24**, 1505-1515.
- 14) Li, J., Ballif, B.A., Powelka, A.M., Dai, J., Gygi, S.P., & Hsu, V.W. (2005) *Dev. Cell*, **9**, 663-673.
- 15) Caswell, P.T., Spence, H.J., Parsons, M., White, D.P., Clark, K., Cheng, K.W., Mills, G.B., Humphries, M.J., Messent, A.J., Anderson, K.I., McCaffrey, M.W., Ozanne, B.W., & Norman, J.C. (2007) *Dev. Cell*, **13**, 496-510.
- 16) Ezratty, E.J., Partridge, M.A., & Gundersen, G.G. (2005) *Nat. Cell Biol.*, **7**, 581-590.
- 17) Nishimura, T. & Kaibuchi, K. (2007) *Dev. Cell*, **13**, 15-28.
- 18) Jones, M.C., Caswell, P.T., & Norman, J.C. (2006) *Curr. Opin. Cell Biol.*, **18**, 549-557.
- 19) Dikic, I. & Giordana, S. (2003) *Curr. Opin. Cell Biol.*, **15**, 128-135.
- 20) Jekely, G., Sung, H.H., Luque, C.M., & Rorth, P. (2005) *Dev. Cell*, **9**, 197-207.
- 21) Lidke, D.S., Nagy, P., Heintzmann, R., Arndt-Jovin, D.J., Post, J.N., Grecco, H.E., Jares-Erijman, E.A., & Jovin, T.M. (2004) *Nat. Biotechnol.*, **22**, 198-203.
- 22) Lidke, D.S., Lidke, K.A., Rieger, B., Jovin, T.M., & Arndt-Jovin, D.J. (2005) *J. Cell Biol.*, **170**, 619-626.
- 23) Enomoto, A., Murakami, H., Asai, N., Morone, N., Watanabe, T., Kawai, K., Murakumo, Y., Usukura, J., Kaibuchi, K., & Takahashi, M. (2005) *Dev. Cell*, **9**, 389-402.
- 24) Kitamura, T., Asai, N., Enomoto, A., Maeda, K., Kato, T., Ishida, M., Jiang, P., Watanabe, T., Usukura, J., Kondo, T., Costantini, F., Murohara, T., & Takahashi, M. (2008) *Nat. Cell Biol.*, published online 10 February 2008; DOI: 10.1038/ncb1965.
- 25) Anai, M., Shojima, N., Katagiri, H., Ogihara, T., Sakoda, H., Onishi, Y., Ono, H., Fujishiro, M., Fukushima, Y., Horike, N., Viana, A., Kikuchi, M., Noguchi, N., Takahashi, S., Takata, K., Oka, Y., Uchijima, Y., Kurihara, H., & Asano, T. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 18525-18535.
- 26) Simpson, F., Martin, S., Evans, T.M., Kerr, M., James, D.E., Parton, R.G., Teasdale, R.D., & Wicking, C. (2005) *Traffic*, **6**, 442-458.
- 27) Le-Niculescu, H., Niesman, I., Fischer, T., DeVries, L., & Farquhar, M.G. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 22012-22020.
- 28) Enomoto, A., Ping, J., & Takahashi, M. (2006) *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1086**, 169-184.
- 29) Orth, J.D., Krueger, E.W., Weller, S.G., & McNiven, M.A. (2006) *Cancer Res.*, **66**, 3603-3610.