

論 文 内 容 要 旨

題目 Appropriate tension sensitivity of α -catenin ensures rounding morphogenesis of epithelial spheroids

(α カテニンの適切な張力感受性は上皮スフェロイドの球形への形態形成を確実にする)

著者 Ryosuke Nishimura, Kagayaki Kato, Misako Saida, Yasuhiro Kamei, Masahiro Takeda, Hiromi Miyoshi, Yutaka Yamagata, Yu Amano, and Shigenobu Yonemura

令和 4 年発行 Cell Structure and Function

第 47 巻第 2 号に掲載予定

内容要旨

細胞間接着装置の一つアドヘレンスジャンクション (adherens junction; AJ) は、代表的な細胞骨格であるアクチンフィラメントが係留された接着装置である。カドヘリンによる同種の細胞同士の認識と結合を介し、AJ は上皮形態形成において中心的な役割を果たしている。上皮形態形成の過程で細胞間に強い力が加わる場合、AJ はそれに耐えうる十分な強さをもつ必要がある。他方、細胞の配置換えが生じるような場合には AJ が柔軟に作り替わることも必要とされる。このように、上皮形態形成には AJ の安定性と可塑性の両方が必要とされる。アクチン結合タンパク質の α カテニンは、AJ の中心をなすカドヘリン-カテニン複合体に必須の構成要素であり、張力に応答して AJ の構造的強化を促すことが知られている。 α カテニン分子に張力が加わると分子自体の構造が可逆的に変化し、ビンキュリンなど他のアクチン結合タンパクとの結合が可能になるとというのがその実態である。結晶構造解析や生物物理学的実験により、 α カテニンの張力感受性をもたらす分子レベルの機構に関する理解が飛躍的に進む一方、上皮形態形成における張力感受性の意義は不明であった。

本研究において申請者らは、上皮細胞が凝集して球形の細胞塊 (スフェロイド) を形成する際、 α カテニンの張力感受性が適切な多細胞再配列を介して重要な役割を果たすことを明らかにした。申請者らはまず浮遊培養モデルを独自に構築し、上皮細胞集団が自発的に形態を形成する過程を定量的に解析できる基盤を確立した。培養開始時の形態の縦横比をさまざまに変える検討から、上皮細胞の集団は球から遠い、細長い初期形態からでも球形のスフェロイドを形

様式(8)

成できることが明らかになった。また、この形態形成には細胞間に強い張力が働いていないことがわかった。張力感受性が過敏になった、すなわち張力が弱い時にもアクチン結合タンパクと結合してしまう α カテニン変異体の発現は、スフェロイドの球形化を妨げた。球形化過程における細胞追跡解析を行った結果、細胞集団の移動による折れたたみ運動を介した再配列が見られ、球形化しつつ新たな AJ が作られることがわかった。張力感受性が過敏となった α カテニン変異体の発現細胞では同様の運動は起こるが、新たな AJ 形成が阻害され、最終的な球形化は抑制された。以上のことから、強い力のかからない系では、適切な張力感受性は迅速な AJ 形成、細胞の再配列を可能とし、球形化という協調した上皮形態形成にとって重要な意義を持つことが示された。