

様式3

神戸大学バイオシグナル総合研究センター共同利用研究報告書

令和元年 5月 7日

神戸大学バイオシグナル総合研究センター長 殿

所属機関・部局名 宮崎大学・医学部
職 名 教授
研究代表者名 武谷 立

下記のとおり平成30年度の共同利用研究成果を報告します。

記

(課題番号: 281018)

1. 共同利用研究 課題名	遺伝子改変マウスを用いた神経系におけるアクチン細胞骨格の制御機構の解明			
2. 共同利用研究 目的	バイオシグナル総合研究センターが有する解析技術と設備、ならびに当該研究センターに集約された知識とノウハウを活用して、新たなバイオシグナル研究を行うため			
3. 共同利用研究 期間	平成30年 4月 1日 ~ 平成31年 3月31日			
4. 共同利用研究組織				
氏 名	所属部局等	職名等	役 割 分 担	
(研究代表者) 武谷 立	宮崎大学医学部	教授	研究全体の総括	
(分担研究者) 實松 史幸 根本 隆行	宮崎大学医学部 宮崎大学医学部	助教 助教	生化学的機能解析 細胞生物学的形態解析	
5. センター内受入研究者	研究部門・ 分野名	シグナル機能制御研究部 門・分子薬理研究分野	氏 名	上山 健彦

※ 次の6~9の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6~9の項目全体では1頁に収めて下さい。

6. 共同利用研究計画

アクチン細胞骨格は、細胞の構造的基盤であると同時に細胞の動きを制御することで、生体機能の発現に必須の役割を果たしている。細胞内においてアクチンは、単量体、あるいは重合した線維のいずれかの状態で存在する。近年、試験管内におけるアクチン重合・脱重合の制御機構の解明は顕著な進展を見せたが、実際の生体内での制御には依然不明な点が多い。

本研究では、アクチン重合制御因子の遺伝子改変動物の解析を通じて、生体におけるアクチン細胞骨格の制御機構の解明を目指す。具体的には、申請者が作出した、アクチン重合制御因子 Fhod1 および Fhod3 の各種遺伝子改変マウス(ノックアウトマウスおよび変異型トランスジェニックマウス)を用いて、神経系をはじめとした各臓器におけるアクチン重合制御機構の果たす役割を明らかにする。

7. 共同利用研究の成果

フォルミン蛋白質はアクチン重合の制御を通じてアクトミオシン収縮装置の形成をコントロールすることで、力の発生を制御している。心臓および神経組織に強く発現するフォルミン蛋白質 Fhod3 の欠損マウスは心臓の形成不全により胎生致死となるが、出生後の心臓、あるいは神経系における Fhod3 の役割は不明であった。そこで、出生後に時期特異的に Fhod3 蛋白質を心臓で欠損する遺伝子改変マウスを作出して解析した結果、Fhod3 は心臓における肥大応答に関わっていた。その分子機序を明らかにするために、Fhod3 の結合蛋白質を解析したところ、Fhod3 は心筋ミオシン結合蛋白質 C と直接結合することで、アクトミオシンの架橋制御に関わる可能性を見出した(業績#3 PNAS 2018)。さらに、神経発生過程における Fhod3 の機能解析を行い、Fhod3 が発生期の神経上皮細胞の細胞間接着部位におけるアクトミオシンの形成を介して、菱脳領域における神経管の3次元的形態形成に必須の役割を果たすことを明らかにした(業績#2 JBC)。一方で Fhod1 は全身の組織にユビキタスに発現するが、その欠損マウスは心臓の発生や心機能に異常を認めず、心筋のアクトミオシン収縮装置の形成維持には不要であることが明らかとなった(業績#1 Cytoskeleton)。

8. 共同利用研究成果の学会発表・研究論文発表状況

学会発表

第92回日本薬理学会年会でシンポジウム「アクチン細胞骨格から挑む疾患メカニズム」を企画し、成果を発表した(共同オーガナイザー: 上山健彦・武谷立) 平成 31 年 3 月

研究論文

- 1) Sanematsu F, Kanai A, Ushijima T, Shiraiishi A, Abe T, Kage Y, Sumimoto H, and Takeya R. (2019) Fhod1, an actin-organizing formin family protein, is dispensable for cardiac development and function in mice. *Cytoskeleton* in press.
- 2) Sulistomo HW, Nemoto T, Yanagita T, and Takeya R. (2019) Formin homology 2 domain-containing 3 (Fhod3) controls neural plate morphogenesis in mouse cranial neurulation by regulating multidirectional apical constriction. *J. Biol. Chem.* 294, 2924-2934.
- 3) Matsuyama S, Kage Y, Fujimoto N, Ushijima T, Tsuruda T, Kitamura K, Shiose A, Asada Y, Sumimoto H, and Takeya R. (2018) Interaction between cardiac myosin-binding protein C and formin protein Fhod3. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 115, E4386-E4395.

9. 共同利用研究に関連した受賞, 博士学位論文の取得, 大型研究プロジェクトや競争的資金の獲得等がありましたらご記入ください。

【博士学位の取得】

Hikumawan Hahyu Sulistomo 宮崎大学大学院医学獣医学総合研究科医学獣医学専攻の博士課程(甲第90号) 平成31年3月22日 学位論文「Formin homology 2 domain-containing 3 (Fhod3) controls neural plate morphogenesis in mouse cranial neurulation by regulating multidirectional apical constriction.」

【競争的資金の獲得】

科研費・基盤研究(C)「心筋サルコメアにおけるアクトミオシン架橋形成の制御機構」・代表: 武谷 立・H31-R3・4,290 千円