



細胞のアメーバ運動を駆動する Ras 活性化因子の同定

生命機能研究科 1 分子生物学研究室

助教 松岡 里実

<https://researchmap.jp/read0212004>

教授 上田 昌宏

<https://researchmap.jp/MasahiroUeda2018-SBC>



研究の概要

私たちの体の中には、あちこち動き回る細胞が存在します。例えば免疫系の細胞はアメーバ運動をしており、動く仕組みは、自然界に単細胞で生存するアメーバ細胞と共通していることが知られています。そのため、シンプルな真核生物である細胞性粘菌 *Dictyostelium discoideum* をモデル生物として利用して、細胞が運動する仕組みの研究が進んでいます。アメーバ細胞は、環境中に運動を促すような刺激がなくても、細胞自身が方向を決めて運動を開始することができます (図1)。しかしながら、この細胞の自発的な運動方向決定をどのタンパク質が行っているのかはこれまで明らかになっていませんでした。私たちは、Ras と呼ばれる低分子量 G タンパク質に対して、活性化因子である RasGEFX が働いて、細胞膜上で局所的に Ras の活性化が起こることによって方向が決定し、細胞の運動が起こることを明らかにしました (図2)。

研究の背景と結果

アメーバ運動は細胞の前側で形成される仮足によって駆動されます。仮足の形成は細胞内シグナル伝達系の Ras 経路によって制御されており、細胞膜上に活性化型の Ras が蓄積するとそこが細胞の前側になります (図1)。細胞を一定様な環境において細胞の変形や運動を抑制しても、活性化型 Ras が蓄積した領域が自然に発生して、細胞膜上を進行波となって伝播します。これは自己組織化現象の一つであり、Ras の活性化と不活性化は細胞膜上で時空間的に協同的に起こることを示しています。これには興奮系の分子反応ネットワークが働いていることがこれまでの研究から予想されています。しかしながら、細胞性粘菌の Ras 活性化因子 (RasGEF) には遺伝子の塩基配列が少しずつ異なるものが25種類存在するため、どの RasGEF が興奮系の構成要素であるかが分からず、メカニズムの解明が困難になっていました。

私たちは、RasGEF 遺伝子を1種類ずつ過剰に発現するように遺伝子操作した細胞株を作成して、活性化型 Ras の動態に与える影響を解析しました。特に進行波の時間的・空間的な特徴に注目して統計的に解析した結果、RasGEFX が活性化型 Ras の蓄積を最初に開始するのに必要であることを明らかにしました (図2)。このため、RasGEFX の発現量が高い細胞ほど、活性化型 Ras 濃縮領域が頻繁に発生し、頻繁に仮足を形成して運動することも分かりました。さらに、他にも3種類の RasGEF が Ras の活性化に寄与し、それぞれ個別の役割を担って RasGEFX と共に細胞の自発運動を制御していることを見出しました。特に RasGEFB は、発現量が増えるほど活性化型 Ras 濃縮領域の大きさや仮足の大きさが大きくなることが分かりました。このように、興奮系の必須要素である RasGEFX が系の時間的な特徴を決め、RasGEFB が系の動態を空間的に制御することを通して、細胞がアメーバ運動することが明らかになりました。

研究の意義と将来展望

今回の研究成果は、細胞の自発的な行動を生み出す基本原理の解明に資するものとして意義深いと考えられます。将来的には、体の中の細胞の運動を制御する手法の開発につながる可能性があります。

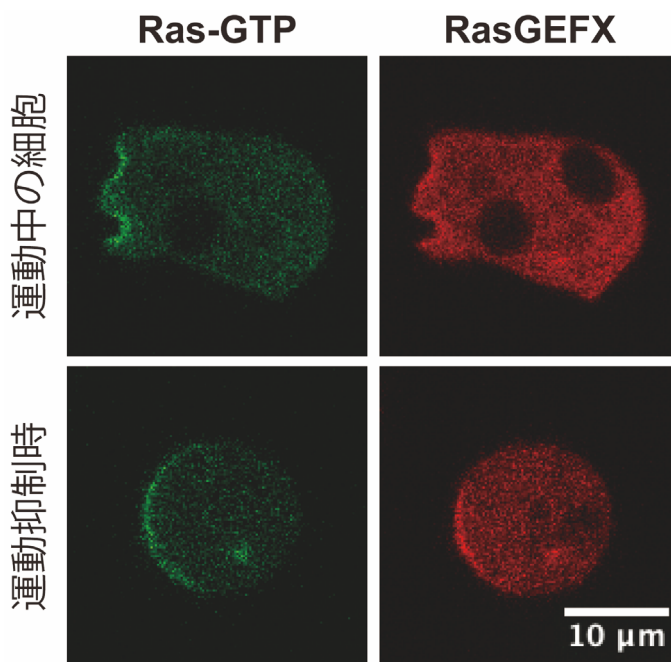


図1 RasGEFXによる細胞極性の自己組織化

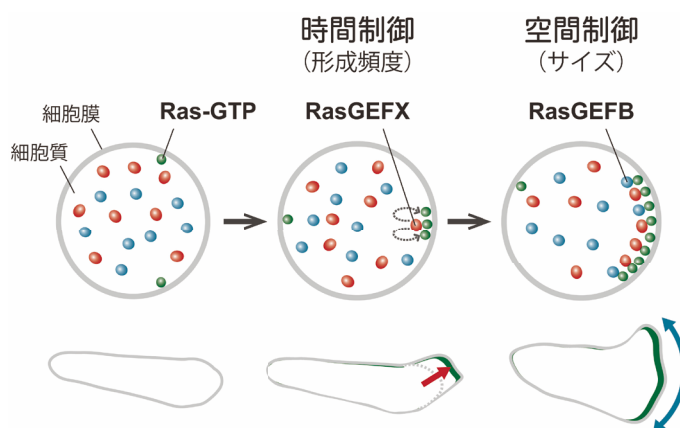


図2 異なる RasGEF 遺伝子による役割分担

特許

論文 Iwamoto, Koji; Matsuoka, Satomi; Ueda, Masahiro. Excitable Ras dynamics-based screens reveal RasGEFX is required for macropinocytosis and random cell migration. *Nature Communications*. 2025, 16, 117. doi: 10.1038/s41467-024-55389-2
Matsuoka, Satomi; Iwamoto, Koji; Shin, Da Young et al. Spontaneous signal generation by an excitable system for cell migration. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2024, 12, 1373609. doi: 10.3389/fcell.2024.1373609

参考URL <https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/ueda/index.html>

キーワード 細胞運動、細胞極性、Ras、興奮系、自己組織化