

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	細胞の質的特性を決定する細胞分裂機構の解明				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	原 雄二
	研究分担者	所属・職名	遺伝学研究所・准教授	氏名	島本 勇太
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	鈴木 美希
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	村上 光
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	原 雄二

講演題目	膜張力感知イオンチャネルを介する新たな細胞分裂機構
------	---------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望

【目的】

細胞分裂は、我々の体を構築する細胞現象のうち最も根源的な現象の一つである。無秩序な細胞分裂に伴う癌化を防ぐため、細胞分裂過程では細胞内の様々な因子群を厳密に統御して正しく娘細胞を生成し遺伝子形質を分配する。一方で、組織に内在する幹細胞の分裂過程では、生体機能をもたらす娘細胞への分裂（非対称分裂）だけでなく、幹細胞数を維持する分裂（対称分裂）も行われる。しかしこのような幹細胞分裂における質的変動をもたらす機構の全容は未だ明らかではない。申請者はこれまでに膜張力により活性化されるイオンチャネル PIEZO1 が、筋幹細胞の初回の分裂時に分裂溝へ強く集積する現象を見出した。そこで本申請では、筋幹細胞の力学変動を感知することで、PIEZO1 チャンネルが局在変化および活性化され、特異な細胞内シグナル伝達機構を介して細胞分裂様式の質的变化をもたらす、という作業仮説の実証を目指した。

【成果】

PIEZO1 チャンネルの骨格筋幹細胞での役割を解明するため、骨格筋幹細胞特異的 *Piezo1* 遺伝子欠損マウスの作出、解析を行ったところ、*Piezo1* 欠損により細胞分裂能の顕著な遅延が認められた。この原因を探るため PIEZO1-tdTomato マウス（内在性 PIEZO1 の C 末端に蛍光タンパク質 tdTomato が付加するマウス）を用いて検討を行った。その結果、未分化の幹細胞が細胞質分裂する際に特に PIEZO1 の集積が強く見られ、PIEZO1 の下流にて低分子量 G タンパク質 Rho/ROCK 経路が関与することを明らかにした（Hirano et al., *Life Science Alliance*, 2022）。また個々の幹細胞にて PIEZO1 発現の高低があることを見出した。この現象について PIEZO1 がいかなる細胞内情報伝達をもたらすか解明するため、RNA-seq 解析を行った。特に PIEZO1 発現の高低をもとに遺伝子発現を検討したところ、細胞分裂に関わる因子をはじめ PIEZO1 依存的な遺伝子発現様式が見られた。さらに PIEZO1 に結合する因子を探索するため、PIEZO1-tdTomato と共沈する因子をプロテオーム解析により同定すべく、反応条件の構築に成功した。

【今後の展望】

本研究により、幹細胞の初回の分裂に PIEZO1 チャンネルが関与すること、さらに PIEZO1 の発現増減の変動により、分裂様式が変動する可能性が示唆された。今後オミクス解析の結果をもととした遺伝子改変マウスを用いた解析により、膜張力感知イオンチャネルが担う新たな分裂様式の同定とともに、筋幹細胞のみならず癌細胞の増殖などにおける分裂時への寄与を明らかにしたい。