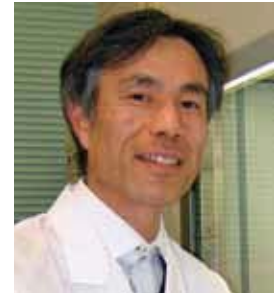


生物系

筋収縮と筋再生・筋肥大をになう アクチン線維形成の分子機構

大学院理学研究科・教授 遠藤 剛



研究の背景

骨格筋や心筋の収縮は、からだの各部の動きだけでなく、呼吸、嚥下や心臓の拍動を担っています。したがって筋収縮は生命に直結した重要なはたらきです。この筋収縮は、筋細胞の中にあるアクチン線維とミオシン線維から成る筋原線維が担っています。また筋原線維は最も整然とした細胞内の構造の一つでもあります。そのため筋原線維がどのようにして作られるか、多くの研究者たちが取り組んできました。しかし筋原線維が作られる分子的な機構は、これまで不明でした。

研究の成果

インスリン様増殖因子 IGF-1 には筋再生や筋肥大を引き起こす作用があります。筋再生や筋肥大が起こる過程では当然、筋原線維が作られます。そこで私たちは、IGF-1 から生じた細胞内のタンパク質間のシグナルの流れ（シグナル伝達）によって、筋原線維のアクチン線維とミオシン線維が作られると考え、このシグナル伝達によりアクチン線維が作られる分子機構の解明に取り組みました。その結果、IGF-1 から生じた何段階ものシグナル伝達によって、筋原線維タンパク質の一つであるネブリンに N-WASP というタンパク質が結合し、ネブリンと N-WASP が共同してアクチン線維を形成することを明らかにしました（図）。

これまでは、N-WASP は筋細胞以外の細胞では他のタンパク質複合体を活性化して、枝分かれしたアクチン線維を作ることが知られていました。しかし筋原線維のアクチン線維は枝分かれのない直線状

のものでした。したがって、N-WASP が枝分かれのないアクチン線維の形成に働いているということは、意外なことでした。このアクチン線維形成の機構は筋再生や筋肥大にも必要であることが、マウスを使った実験でわかりました。

今後の展望

ネブリン遺伝子の突然変異は骨格筋の疾患のネマリンミオパチーの原因となっています。したがってこの研究はネマリンミオパチーの発症機構の解明につながるものです。一方、心筋にはネブリンの代わりにネブレットというタンパク質が存在しています。ネブレット遺伝子の突然変異が拡張型心筋症の原因であることが、最近報告されました。したがってこの研究は、心筋症の発症機構の解明にもつながることが期待されます。

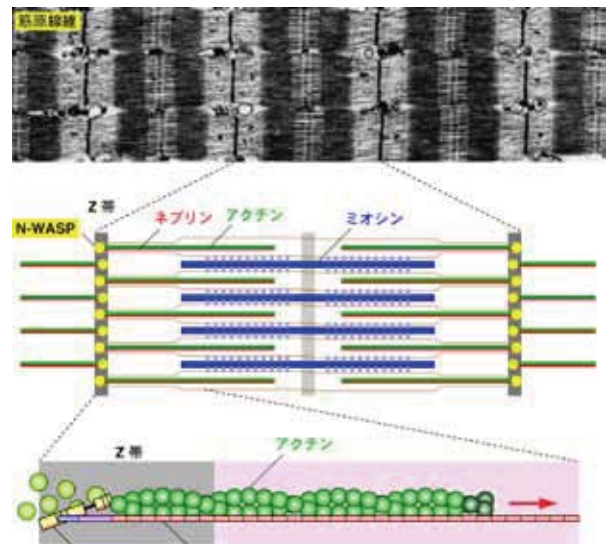


図 筋原線維の構造とアクチン線維の形成機構

【支援を受けた科研費】

- 平成21-22年度 挑戦的萌芽研究「筋再生と筋肥大を担う筋原線維形成のシグナル伝達機構の解明」
- 平成20-21年度 特定領域研究「低分子量G蛋白質群による細胞分化と形態形成の制御機構の解明」
- 平成18-19年度 特定領域研究「低分子量G蛋白質による発生・再生過程における高次機能制御のシグナル伝達機構の解明」

【備考欄】

Takano, K., Watanabe-Takano, H., Suetsugu, S., Kurita, S., Tsujita, K., Kimura, S., Takenawa, T., and Endo, T.: Nebulin and N-WASP cooperate to cause IGF-1-induced sarcomeric actin filament formation. *Science* 330: 1536-1540 (2010).