

# 低分子 G タンパク Rap1 による T 細胞の前後細胞極性<sup>\*1</sup> 形成メカニズムを発見

## 【本件のポイント】

- ビッグデータと人工知能による細胞極性の測定法を確立
- ケモカイン<sup>\*2</sup>によるリンパ球の細胞極性の形成機構を解明
- 獲得免疫を担うリンパ球の移動の仕組み解明への一歩

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・木梨達雄）附属生命医学研究所分子遺伝学部門植田祥啓講師らの国際共同研究チームは、細胞の蛍光画像ビッグデータと人工知能による判定から、T 細胞の細胞極性（前後形成）の測定法を確立し、ケモカインによる T 細胞の細胞極性の新規の制御を明らかにしました。T 細胞の移動を調節することにより、リンパ球の動態制御による感染症、自己免疫、がん免疫の制御につながる成果と考えられます。詳しい研究概要は次ページ以降の別添資料をご参照ください。

なお、本研究をまとめた論文が iScience（インパクトファクター：5.8）に 8 月 18 日（金）にオンラインで掲載されました。

1

## ■ 書誌情報

掲 載 誌	iScience (DOI: 10.1016/j.isci.2023.107292) <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S258900422301369X?via%3DiHub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S258900422301369X?via%3DiHub</a>
論文タイトル	Rap1 organizes lymphocyte front-back polarity via RhoA signaling and talin1
筆者	Yoshihiro Ueda <sup>1</sup> , Koichiro Higasa <sup>2</sup> , Yuji Kamioka <sup>1</sup> , Naoyuki Kondo <sup>1</sup> , Shunsuke Horitani <sup>3</sup> , Yoshiki Ikeda <sup>1</sup> , Wolfgang Bergmeier <sup>4</sup> , Yoshinori Fukui <sup>5</sup> and Tatsuo Kinashi <sup>1</sup> <sup>1</sup> The Department of Molecular Genetics, Institute of Biomedical Science, Kansai Medical University <sup>2</sup> The Department of Genome Analysis, Institute of Biomedical Science, Kansai Medical University <sup>3</sup> Division of Gastroenterology and Hepatology, the Third Department of Internal Medicine, Kansai Medical University <sup>4</sup> Department of Biochemistry and Biophysics, Blood Research Center, University of North Carolina <sup>5</sup> Division of Immunogenetics, Department of Immunobiology and Neuroscience, Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University

## 【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

## 別添資料

### <本研究の背景>

リンパ球は体内を循環して、全身のリンパ節に移動して抗原を探索しますが、その詳細メカニズムはよくわかっていません。低分子Gタンパク Rap1 は Ras スーパーファミリーに属するインテグリン活性化因子であり、リンパ球のインテグリン接着に必須の役割があります。一方、恒常活性化型<sup>\*3</sup>の Rap1 の導入によりリンパ球に自発的な細胞の前後形成（細胞極性）を誘導することが知られており、Rap1 がリンパ球の細胞極性を制御する可能性が示唆されていましたが、そのメカニズムは明らかになっていませんでした。細胞極性は細胞のオルガネラ（細胞内小器官）が細胞に非対称に配置されることをいいます。T細胞の場合、丸い細胞体が手鏡のような形に変形し、前方に細胞骨格アクチンのフィラメント（F-actin）がメッシュ状に配置されたラメリポディアという構造が形成され、後方にはアクチンのファイバーとミオシンからなるアクトミオシンが配置されます。この前と後ろができる過程はそれぞれ Rho ファミリーGTPアーゼ<sup>\*4</sup>である Rac によるアクチン重合と Rho によるアクトミオシンの再配置に促進されます。細胞に前と後ろができることで、前に進むことができますようになります。

### <本研究の概要>

T細胞は獲得免疫の中心となる細胞であり、全身を循環することにより、微生物などの異物の侵入を監視します。T細胞はリンパ節内で、ケモカインの作用により細胞極性（前後形成）を持ち、インテグリンによる細胞接着を行うことにより、T細胞の移動を促進します。細胞極性は低分子Gタンパク Rap1 はケモカインにより活性化してインテグリンを活性化し、リンパ球の細胞間接着を誘導することは知られていますが、細胞極性に関する詳細は明らかにされていませんでした。本研究では Rap1 欠損マウスT細胞とイメージストリームによる大量データ解析、人工知能による判定により、ケモカイン刺激による T細胞極性に Rap1 が必要であることを明らかにしました。逆に Rap1 の不活性化因子 Rasa3 と Sip1 の欠損により恒常的に Rap1 が活性化する T細胞では細胞極性を自発的に誘導できることから、Rap1 の活性化が T細胞の細胞極性の形成に必要な十分であることがわかりました。また、Rap1 を介する細胞極性形成のメカニズムとして Rap1 は前方のラメリポディア形成を担う Rac 活性化因子 DOCK2<sup>\*5</sup> による F-actin 重合反応の下流で活性化され、後方を形成するシグナル分子 RhoA および talin1 を介してアクトミオシンを活性化し細胞極性を促進することを明らかにしました。いままで細胞極性の前方と後方の形成は Rac と Rho により独立して制御されていると考えられていましたが、リンパ球では Rap1 により前方形成のシグナルが後方形成のシグナルを活性化して協調的に前後形成を行うことが示唆されます。本研究はリンパ球の移動の仕組みを明らかにする一歩となる成果と言えます。

### <本研究の成果>

- 1) ビッグデータと人工知能により細胞極性を判定する方法を作りました。
- 2) 低分子Gタンパク Rap1 による T細胞の細胞極性の調節メカニズムを明らかにしました。
- 3) Rap1 により細胞の前方と後方が協調的に形成される新規の細胞極性形成機構を明らかにしました。

#### 【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

## 用語解説

### 1. 細胞極性

リンパ球では細胞のオルガネラの再配置により、細胞に前と後ろが形成されること。前にはアクチンのメッシュからなるラメリポディアが形成され、後ろではアクチンとモータータンパク質ミオシンの複合体であるアクトミオシンが活性化して生じる張力により、ウロポッドとよばれる突起が形成される。その結果、細胞体は手鏡のような形に変形する。ウロポッドにはアクトミオシンに加え、細胞骨格タンパク Ezrin に結合する CD44 などのタンパクが集積する。細胞に前後ができることで前方に移動できる。

### 2. ケモカイン

細胞から放出され細胞間の相互作用を媒介するタンパク質。その中で主に白血球の遊走を誘導するものを指す。

### 3. 恒常活性化型

常に酵素活性が活性化している変異体のこと。

### 4. Rho ファミリーGTP アーゼ

低分子量 G タンパク質であり、細胞形態の主な制御因子。すべての真核生物に存在し、細胞運動、細胞極性、細胞接着、細胞周期、細胞質分裂、転写制御など幅広い役割を担っている。

### 5. DOCK2

Rac の活性化因子、アクチンの重合反応を促進してアクチンフィラメントを発達させる。

#### <本件研究に関するお問合せ先>

学校法人関西医科大学附属生命医学研究所

分子遺伝学部門 講師

植田 祥啓

大阪府枚方市新町 2-5-1

TEL：072-804-0101

E-mail：uedayos@hirakata.kmu.ac.jp

#### 【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp