

## Rho-GEF PLEKHG4B によるアクチン骨格再構築と細胞間接着形成における機能

東北大学大学院 生命科学研究科 分子化学生物学専攻

二宮 小牧

私たちの身体を構成する器官や組織は、表面を丈夫なシート状の細胞層 (= 上皮) に覆われている。上皮は、体内で細胞集団を機能毎に区画分けすると同時に、器官や組織を保護するバリアとしても作用し、その破綻はガンなどの様々な疾患に関与することが知られている。上皮シート中の細胞は、隣接する細胞同士の特別な接着装置により強く結びついている。個々の細胞に焦点を移すと、細胞内にはアクチン骨格と呼ばれる様々な形に変化する柔軟な骨組みが存在しており、細胞の接着構造の形成や維持に密接に関与している。アクチン骨格は、多くのシグナル分子や結合蛋白質が関与する複雑な回路によって制御される。中でも Rho 蛋白質群はアクチン骨格の再構築を担う中心的因子であり、それらを活性化する Rho-GEF (ヒトには約 80 種の Rho-GEF が存在する) は多くの細胞現象への寄与が知られている。私は新たに、細胞間接着の形成に関与する Rho-GEF である PLEKHG4B を同定しその分子機構の解明に取り組んだ。

私はまず、上皮細胞において PLEKHG4B が Rho 蛋白質群の一種である Cdc42 を特異的に活性化することで、細胞間接着依存的にアクチン骨格を再構築することを明らかにした。更に PLEKHG4B の発現を抑制した結果、細胞間接着の形成が大きく停滞することを見出した。詳細な細胞生物学的解析により、PLEKHG4B は細胞間接着の形成過程において、Cdc42 を活性化すると同時に、他の Rho-GEF 分子 2 種が引き起こす細胞内収縮力の発生を抑制する役割を持ち併せることで、アクチン骨格の再構築を介した接着構造の成熟を実現していることが分かった。また本研究ではプロテオミクス解析を実施し、同定した PLEKHG4B の新規相互作用分子の一つで膜結合蛋白質として知られる Annexin A2 が、PLEKHG4B の細胞間への局在を制御していることを示した。以上の結果より、PLEKHG4B が、細胞間接着形成の成熟段階において新規のシグナル経路を介してアクチン骨格を再構築する機能を持つことを明らかにした (Ninomiya *et al.*, 2021, *J. Cell Sci.*)。