

## 第14回 大阪科学賞 平成8年度(1996年度)

受賞者氏名： 高井 義美(たかい よしみ)

所属(受賞時)： 大阪大学 医学部 教授

業績： 低分子量GTP結合蛋白質の生理機能と作用機構

( )低分子量G蛋白質；細胞の形態や極性の形成、細胞の接着や運動、あるいは臓器形成などの高次細胞機能の分子機構を理解するためには、細胞内シグナルの時・空間制御機構を解明することが重要である。私は、Rasがん遺伝子産物による細胞のがん化機構の研究過程で、生体内にはRas以外にRasと類似した分子量の小さいG蛋白質が多数存在していることを見出し、これらを低分子量G蛋白質と命名した。現在、哺乳動物では100種類以上の低分子量G蛋白質が知られているが、私は哺乳動物のRabとその活性制御蛋白質や標的蛋白質を最初に発見し、これらの因子が神経伝達物質の放出を制御してシナプスの可塑性に関与していることを明らかにした。一方、細胞の運動や接着、細胞質分裂、平滑筋の収縮などの高次細胞機能の制御にはアクチン細胞骨格のダイナミックな再編成が必須であるが、このアクチン細胞骨格の再編成の機構は不明であった。私は低分子量G蛋白質のRhoがこのアクチン細胞骨格のダイナミックな再編成を制御していることを見出し、その作用機構を明らかにした。

( )新しい細胞間接着機構；一方、私は、低分子量G蛋白質のRacとCdc42がカドヘリン依存性の細胞間接着を制御していることを見出し、その作用機構の解析中に全く新しい細胞間接着機構を発見した。カドヘリンは京都大学の竹市雅俊博士によって発見され、本因子が細胞間接着とそれに基づいた細胞の形態や運動、極性形成などの高次細胞機能に関与していることはすでに確立している。上皮細胞ではカドヘリン依存性細胞間接着と、その管腔側にクロージン依存性細胞間接着が複合体を形成して存在しているが、私の発見した細胞間接着機構は、接着分子ネクチンと、ネクチンをアクチン細胞骨格に連結させるアフアディンからなっており、この複合体の秩序正しい形成を制御している。

一方、長期記憶には新しいシナプス形成が必須であるが、シナプスの形成機構は全く不明であった。私はネクチンがカドヘリンと協調してシナプスの形成にも関与していることを見出した。他方、異種細胞間での細胞間接着にはカドヘリンは関与しておらず、その接着機構は不明であったが、私はネクチンが精巣におけるセルトリ細胞と精子細胞との異種細胞間の接着に関与し、精子細胞の形態形成に必須であることを解明した。このように、私が見出した新しい細胞間接着機構は、細胞の形態や運動、極性形成などの高次細胞機能にカドヘリンと協調してあるいは独立して重要な役割を果たしていることが明らかになった。