

令和3年度 未来研究ラボシステム 研究成果報告書

研究種目：新領域開拓 研究期間：平成30年10月～令和4年3月

研究課題名：新規工学デバイスによる細胞運動関連遺伝子の網羅的探索

ラボ長

所属：機能創成専攻

氏名：出口真次

研究成果

我々は、がん細胞の浸潤に関わる遺伝子の同定とその活性化メカニズムの解明を目的として研究を行ってきた。Rho-GTPase 活性化タンパク質 (Rho-GAP) の遺伝子全て (ヒトでは66種類) を対象として、ヒト上皮細胞を用いた網羅的な解析を行った。スクリーニングの結果、Rho-GAP のうちの一つである ARHGAP4 が細胞の形態維持、移動能、増殖、および物理的力の発生にとりわけ重要な役割を果たしていることを見出した (図1)。また、その活性化メカニズムとして、Septin9 が関わっていることを明らかにした (図2)。二種類のがん細胞でも同様の効果を認め、その結果を歴史ある米国実験生物学会連合会の学術誌で発表した (Kang et al., FASEB J, 2020)。また、この Rho-GAP に関する網羅的な実験結果について、主成分分析を中心とした解析を行った (図3・Kang et al., Cytoskeleton, 2021)。さらに、3次元環境下への浸潤の調節についても ARHGAP4 を含む分子複合体が関わっていることを明らかにした (図4・Kang et al., Mol Biol Cell, 2021)。また、そこで得た関連分子を含め、細胞運動に関わるストレスファイバーに結合する全分子群を明らかにした (Liu et al., Mol Biol Cell, 2022)。また、細胞発生力を定量的に評価するシステムも開発することができた (Li et al., Commun Biol, accepted)。

キーワード：細胞生物学、がん細胞浸潤、バイオマテリアル、メカノバイオロジー

研究経費 (R3年度) の内訳

備品費	消耗品費	旅費	謝金	その他	合計
0円	406,000円	0円	0円	15,000円	421,000円

共同研究者等

(1) 共同研究者 (氏名・所属)

境慎司・物質創成専攻化学工学領域

松永大樹・機能創成専攻生体工学領域

(2) 研究協力者 (氏名・所属・学年 (学生の場合))

Na Kang・機能創成専攻生体工学領域・D3 (当時)

Shiyu Liu・機能創成専攻生体工学領域・D3 (当時)

Honghan Li・機能創成専攻生体工学領域・D1

(研究室外協力者) Amin Doostmohammadi・ニールスボーア研究所／コペンハーゲン大学・
Assistant Professor

発表論文等 (令和4年3月31日現在)

[雑誌論文]

1. Li, H., Matsunaga, D., Matsui, T.S., Aosaki, H., Inoue, K., Doostmohammadi, A., Deguchi, S., Wrinkle force microscopy: a machine learning based approach to predict cell mechanics from images. *Communications Biology*, accepted.
2. Liu, S., Matsui, T.S., Kang, N., Deguchi, S., Analysis of senescence-responsive stress fiber proteome reveals reorganization of stress fibers mediated by elongation factor eEF2 in HFF-1 cells. *Molecular Biology of the Cell* 33, ar10, 1-11, 2022. DOI: 10.1091/mbc.E21-05-0229
3. Kang, N., Matsui, T.S., Liu, S., Deguchi, S., ARHGAP4-SEPT2-SEPT9 complex enables both up- and down-modulation of integrin-mediated focal adhesions, cell migration, and invasion. *Molecular Biology of the Cell* 32, ar28, 1-12, 2021. DOI: 10.1091/mbc.E21-01-0010
4. Kang, N., Matsui, T.S., Deguchi, S., Statistical profiling reveals correlations between the cell response to and the primary structure of Rho-GAPs. *Cytoskeleton* 78, 67-76, 2021. DOI: 10.1002/cm.21659
5. Kang, N., Matsui, T.S., Liu, S., Fujiwara, S., Deguchi, S., Comprehensive analysis on the whole Rho - GAP family reveals that ARHGAP4 suppresses EMT in epithelial cells under negative regulation by Septin9. *FASEB Journal* 34, 8326-8340, 2020. DOI: 10.1096/fj.201902750RR

[著書]

1. 眞鍋康子, 濱口裕貴, 出口真次, 松井翼, 筋細胞を用いた筋機能の定量的評価 - 創薬や身体トレーニングの開発への応用, 健康寿命の鍵を握る骨格筋 代謝・内分泌を介した全身性制御の分子基盤から運動による抗老化まで, Vo. 4, No. 2, 127 (263), 2022.

[学会発表]

1. 李泓翰, 松永大樹, 出口真次, 機械学習に基づく細胞力学計測方法の構築. メカノバイオ討論会 2021 (日本生物物理学会サブグループ メカノバイオロジー), オンライン, December 13.
2. Deguchi, S., Machine learning-based detection of cellular forces and its application to drug screening. International Conference on Future Healthcare and Economic Development, Taiwan, online, September 23-29.
3. Deguchi, S., Wrinkle force microscopy: a machine learning-based approach to evaluate cellular forces. DevMech Webinar, Online, June 9.

[その他]

外部資金獲得状況・申請状況

出口真次（代表研究者）・京都大学「再生医学・再生医療の先端融合的共同研究拠点」（研究期間 2020年4月1日～2022年3月31日；研究経費 120万円）

参考となるHP等

基礎工・出口研ウェブサイト (<http://mbm.me.es.osaka-u.ac.jp>)