

リンパ球における ARAP1 の機能を解明

【本件のポイント】

- リンパ球における Rho の活性化調節因子 ARAP1 の機能を初めて報告
- ARAP1 と Rap1^{*1} によるリンパ球の細胞極性とアクチン細胞骨格^{*2} の調節機構の一つの候補が明らかに
- 分子標的免疫調節薬開発に期待

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・植田祥啓准教授が、リンパ球の細胞極性・アクチン細胞骨格制御において Rho の制御因子である ARAP1 の重要性を明らかにしました。詳しい研究概要は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『Frontier in Immunology』（インパクトファクター：5.9）に12月18日（木）付でオンライン掲載されました。

1

■書誌情報

| | |
|--------|--|
| 掲 載 誌 | 『Frontiers in Immunology』 (DOI:doi.org/10.3389/fimmu.2025.1591450) |
| 論文タイトル | ARAP1 fine-tunes F-actin polymerization level in lymphocytes through RhoA inhibition |
| 筆 者 | Yoshihiro Ueda, Naoyuki Kondo, Yuji Kamioka, and Tatsuo Kinashi |

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査しますが、その詳細メカニズムはよくわかつていません。低分子 G タンパク^{*3}RhoGTP アーゼファミリー^{*4}の Rac、Rho はアクチンの重合を促進し、細胞突起やアクトミオシンなどアクチン細胞骨格を形成させ、細胞の前後形成（細胞極性）を誘導して細胞運動を制御する分子ですが、その複雑な制御機構の詳細は明らかになっていません。

【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（林・佐脇）

〒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

PRESS RELEASE

低分子 G タンパク Rap1 は Ras スーパーファミリー^{*5}に属するインテグリン^{*6}活性化因子であり、リンパ球のインテグリン接着を誘導します。一方、恒常活性化型の Rap1 の導入によりリンパ球に自発的な細胞極性を誘導することから、Rap1 は細胞極性も誘導できることが明らかとなりました。このメカニズムは不明でしたが、我々は Rap1 が RhoA^{*7} およびアクトミオシンを活性化することでリンパ球の細胞極性を制御すること、すなわち Rap1 が RhoGTP アーゼファミリーの司令塔として働くことを報告しました。しかしながら、その Rap1 による RhoA の制御機構は不明のままでです。

<本研究の概要>

本研究では、GTP アーゼ活性化タンパク (GAP) である ARAP1 (ankyrin repeat and PH domain 1) がリンパ球において Ras 会合 (RA) ドメイン^{*8}を介して Rap1 および Rac1^{*9}に結合し、RhoA の活性を調節することで F アクチン^{*9}の重合と細胞遊走 (移動) を制御することを発見しました。

ARAP1 は、Arf と Rho の両方に対する GAP ドメインをもち、Arf1/5 や Rho の活性を GAP 活性^{*12}により抑制する分子で、Ras ファミリーと結合するといわれる RA ドメインも持っていますがリンパ球における役割は不明です。リンパ球における ARAP1 の役割を検討するために、まず免疫染色および蛍光タンパクを融合させた ARAP1 を遺伝子導入したリンパ球細胞株を蛍光顕微鏡で観察することにより、ケモカイン^{*13}刺激によるリンパ球の ARAP1 の細胞内局在の変動を検討したところ、通常、細胞質にある ARAP1 はケモカイン刺激後に一時的に F アクチン陽性の細胞突起に集積することがわかりました。次に、ARAP1 の役割を調査するために作製した ARAP1 欠損細胞は、RhoA 活性化および F アクチンの重合の増加およびケモカイン誘導性遊走が増強しました。一方、ARAP1 の過剰発現は逆の効果を示し、さらにその効果は RhoGAP ドメイン依存的を必要としたことから、ARAP1 は RhoA を抑制することで、F アクチン重合や細胞遊走を抑制すると考えられます。加えて、ARAP1 の RA ドメインは Rap1 および Rac1 に結合し、ARAP1 を介した RhoA 阻害に必要であったことから、ARAP1 の機能に Rap1 や Rac が必要であることが推察されます。

これらの知見は、Rap1 および Rac1 が ARAP1 を介して RhoA 活性を調節し、F アクチンの重合と細胞運動を微調整することを示唆しています。

<本研究の成果>

本研究により、RhoA の不活性化因子 ARAP1 が Rap1 と協調して、リンパ球の F アクチンの重合制御と細胞極性を制御していることが明らかとなりました。近年、細胞の遊走を標的とした抗炎症薬の開発が注目されています。本研究によって ARAP1 を標的としたこれらの免疫調節薬の開発に寄与することが期待されます。

【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（林・佐脇）

〒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

PRESS RELEASE

用語解説

*1 **Rap1** Ras スーパーファミリーに属する 21kDa ほどの低分子量 G タンパク質。リンパ球においてはインテグリン接着を促進する。

*2 **細胞骨格** 細胞の形や運動・細胞内輸送を行うフィラメント状の構造（アクチン・チューブリン・中間径フィラメントがある）。

*3 **G タンパク（質）** グアニンヌクレオチド結合タンパク質。GTP 結合型（活性化型）と GDP 結合型が（不活性化型）がある。刺激により活性化型になることでシグナル伝達を行う。GTP 交換因子（GEF）により活性化が促進され GTP アーゼ活性化タンパク（GAP）により不活性化される。

*4 **RhoGTP アーゼファミリー** Rac, Rho, CDC42 などがあり細胞骨格を調節する低分子量 G タンパク質で、アクチンの重合の速度や方向性を制御する。

*5 **Ras スーパーファミリー** 細胞増殖や接着などを制御する Ras と構造が類似する分子群。Ras、Rap、Ral の三つのサブ群からなる。

3

*6 **インテグリン** α 鎖と β 鎖の二種類のポリペプチド鎖からなる細胞上のリガンドや細胞外マトリックスに対する接着分子で免疫細胞の移動や接着、活性化に関与する。

*7 **RhoA** 直線的なアクチンの重合を促進し、アクトミオシン（アクチンとミオシンの複合体）活性化することにより、細胞の収縮運動を誘導する G タンパク質。

*8 **Rac1** 網目状のアクチンの重合を促進する G タンパク質、葉状の細胞突起（ラメラ）の形成を促進する。

*9 **F アクチン** アクチンが重合してフィラメント形成したもの。細胞の突起の形成や細胞運動、細胞内分子の土台・輸送に用いられる。

*10 **ドメイン** タンパク質の部品となる立体構造の単位。RA ドメイン：Ras ファミリー分子と ArfGAP ドメイン：Arf に対する GAP 活性をもつドメイン。RhoGAP ドメイン：Rho に対する GAP 活性をもつドメイン。

【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（林・佐脇）

〒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

PRESS RELEASE

*11 **Arf** Ras スーパーファミリーに属する G タンパク質で細胞内小胞やゴルジ体、小胞体を介した物質輸送に関わる。

*12 **GAP 活性** G タンパク質の活性化型は、結合する GTP が分解され GDP に変わることにより不活性化する。GAP はその反応を助ける。

*13 **ケモカイン** 細胞を誘引するタンパク質群。システインを含む保存された配列を持つ。

<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 准教授

植田 祥啓

大阪府枚方市新町 2-5-1

TEL : 072-804-0101 (代)

E-mail : ueda.ysh@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（林・佐脇）

〒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