

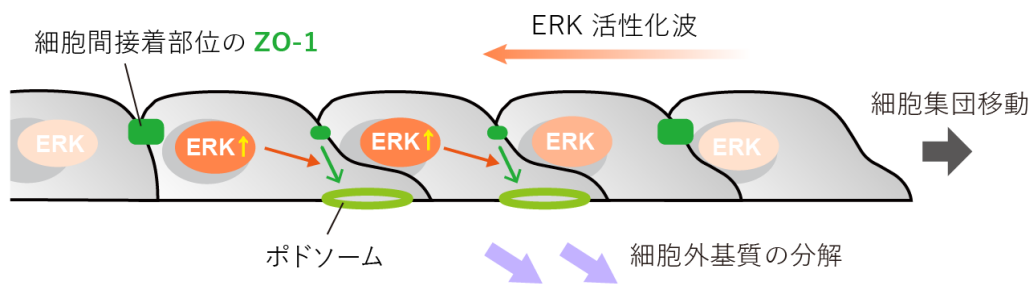
細胞集団移動を制御する接着因子動態

—ZO-1 の動的局在変化を発見—

概要

京都大学大学院生命科学研究科 青木一洋教授、平野咲雪同助教、近藤洋平同特定准教授（研究当時、現：名古屋大学特任准教授）、北島旦之同修士課程学生らの研究グループは、上皮細胞が集団で移動するとき、細胞どうしをつなぐタンパク質 ZO-1 が、細胞の底面にある接着構造「ポドソーム」へ一時的に移動することを明らかにしました。発生、傷の修復、がんの浸潤では、多数の細胞が足並みをそろえて動く必要がありますが、その仕組みには不明な点が残されていました。本研究では、蛍光イメージングや細胞移動実験を用いて、ERK という細胞内シグナル活性化の波が ZO-1 の移動を促し、ポドソームでの力の発生や細胞外基質の分解、浸潤的な移動を高めることを示しました。さらに ZO-1 は ERK の波そのものにも関わり、集団移動を調整していました。本成果は、組織形成や傷の治癒、がん浸潤の理解につながる基礎知見です。

本研究成果は、2026 年 5 月 9 日に英国の国際学術誌「*Nature Communications*」にオンライン掲載されました。



イラスト：平野咲雪

細胞集団移動における ZO-1 の動的局在変化のイメージ図。ERK 活性化の波が細胞集団内を伝わり、細胞間接着部位に存在する ZO-1 が細胞底面のポドソームへ一時的に移動する。ポドソームに集積した ZO-1 は、細胞外基質への力の発生や基質分解を促し、細胞の浸潤的な移動を調整する。

1. 背景

私たちの体がつくられる過程や傷が治る過程では、多数の細胞がばらばらに動くのではなく、互いに連携しながら集団として移動します。この「細胞集団移動」は、正常な発生や組織修復に不可欠である一方、がん細胞が周囲の組織へ入り込む浸潤にも関わる重要な現象です。しかし、個々の細胞が周囲の限られた情報しか受け取れないにもかかわらず、どのように集団全体として協調した動きを生み出すのかは、十分に分かっていませんでした。これまで、細胞間接着や ERK シグナルの波が集団移動に関わることは知られていましたが、そのシグナルがどの分子を介して細胞の動きや浸潤に結びつくのかは未解明でした。本研究では、細胞どうしの接着部位に存在する ZO-1 に着目し、ERK シグナルと細胞集団移動をつなぐ仕組みを明らかにすることを目指しました。

2. 研究手法・成果

本研究では、上皮細胞のモデルとして広く用いられる MDCK 細胞を用い、細胞集団が移動する様子をライブイメージングで観察しました。蛍光タンパク質で標識した ZO-1 の局在と、FRET バイオセンサーを用いて可視化した ERK 活性を同時に解析したところ、細胞移動に伴って ZO-1 が細胞間接着部位から細胞底面へ移動し、ポドソームに集積することが分かりました。さらに、ERK 活性化が ZO-1 のポドソームへの移動に先行し、ERK 経路を抑えた際にこの移動が低下することから、ERK シグナルが ZO-1 の局在変化を促すことが示されました。加えて、ZO-1 がポドソームで細胞外基質への力の発生や基質分解、浸潤を促進することも明らかになりました。これにより、ZO-1 が細胞間の情報伝達と浸潤的な移動を結びつける分子であることが分かりました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究は、細胞集団が協調して移動する仕組みと、細胞が周囲の環境を分解しながら進む浸潤の仕組みを、ZO-1 という分子の動態を通じて結びつけるものです。発生や創傷治癒などの正常な生命現象に加え、がん細胞の集団浸潤を理解するための基礎知見として役立つことが期待されます。一方で、本研究は培養細胞を用いた解析であり、実際の生体組織やがん組織で同様の仕組みがどの程度働くかは今後の課題です。また、ERK が ZO-1 を直接制御しているのか、あるいはポドソーム形成を介して間接的に制御しているのかについても、さらに検証が必要です。今後は、生体内での ZO-1 動態の解析や、他のシグナル経路との関係を調べることで、細胞集団移動の理解を深めていくことが期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学大学院生命科学研究科、名古屋大学 One Medicine 生命-創薬共創プラットフォーム、自然科学研究機構 生命創成探究センター／基礎生物学研究所／生理学研究所、東京都立大学大学院理学研究科などによる共同研究です。

本研究は、JSPS 科研費 JP23KJ2217、JP25K18460、JP25H01780、JP21H02523、JP21H02493、JP22H02625、JP24H01416、自然科学研究機構 国際連携研究センター、武田科学振興財団、中島記念国際交流財団の支援を受けました。また、生命創成探究センターによるイメージング支援、基礎生物学研究所 トランスオミクス解析室による質量分析支援を受けました。

<用語解説>

1. 細胞集団移動

多数の細胞がまとまって移動する現象です。個々の細胞が単独で動く場合とは異なり、細胞どうしの接着や力の伝達、シグナルのやり取りが重要になります。発生、傷の治癒、がん浸潤などに関わります。

2. ZO-1

細胞どうしの接着部位に存在する足場タンパク質です。複数のタンパク質や細胞骨格をつなぐ役割を持ち、細胞間接着の維持に重要です。

3. ERK

細胞の増殖、分化、移動などに関わるシグナル分子です。細胞集団の中では、ERK の活性化が波のように広がることがあります。

4. ポドソーム

細胞の底面にできる接着構造です。細胞が周囲の足場をつかみ、細胞外基質を分解しながら進むために働きます。

5. 細胞外基質

細胞の周囲にあるタンパク質などからなる構造です。細胞の足場になるだけでなく、細胞の移動や形にも影響します。

<研究者のコメント>

本研究を通じて、ZO-1 が細胞間接着部位にとどまる静的な構成要素ではなく、細胞の状態に応じて局在と機能を変える動的な制御因子であることが見えてきました。ERK 活性化波とポドソームを介した浸潤を結びつける今回の知見は、細胞集団移動の理解を深めるものだと考えています。今後は、生体内での意義を検証し、組織形成や病態理解へとつなげていきたいです。(平野咲雪)

<論文タイトルと著者>

タイトル：ZO-1 shuttles between apical junctional complexes and podosomes by riding ERK activation waves

(ZO-1 は ERK 活性化波に乗って頂端接着複合体とポドソームの間を移動する)

著者：Sayuki Hirano, Yohei Kondo, Asayuki Kitajima, Noriyuki Kinoshita, Tetsuhisa Otani, Mikio Furuse, Naoto Ueno & Kazuhiro Aoki

掲載誌：Nature Communications DOI：https://doi.org/10.1038/s41467-026-72840-8