エネルギー物質学科

メカノバイオロジー研究室　講師　中澤　直高
Mechanobiology Lab.　Lecturer　Naotaka Nakazawa

キーワード

メカノバイオロジー、脳・神経発生、がん細胞移動・増殖、細胞骨格、生体材料、遺伝子発現調節、細胞内情報伝達、エネルギー代謝

Mechanobiology, Brain development, Neurogenesis, Cancer cell migration and proliferation, Cytoskeleton, Biomaterial, Gene expression, Cell signaling, Metabolism

研究内容

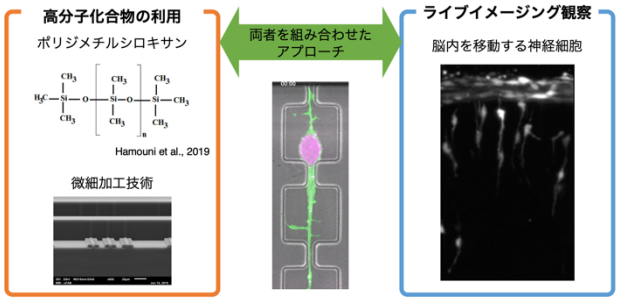
［１］脳発生過程における遊走ニューロンのメカノセンシング・レスポンス機構

・近年、生体内外の力学因子（機械的な力や細胞外の硬さ等の力学環境）による生体機能の調節機構を分子的に解明する“メカノバイオロジー”と呼ばれる研究領域が発展してきているが、当該領域における脳・神経発生の研究は立ち遅れている。

・脳は全身の制御を司る器官であり、その機能発現に重要な脳皮質構造は、分裂層で誕生したニューロンが細胞外基質や神経突起に囲まれた神経組織内の狭小な間隙を遊走することで形成される。

・ニューロン遊走の異常は滑脳症などの重篤な脳奇形や精神疾患の原因となるため、ニューロン遊走の理解は、脳の生理・病理現象の理解につながる神経科学分野の重要な研究課題の一つである。

・当研究室では、主に組織・細胞のライブイメージング、生体材料を用いた *in vitro* 実験系を駆使して、脳組織内で遊走ニューロンが受ける機械的なストレスに対する検知・応答機構を研究している[1][3]。



・上述の研究アプローチにより、脳組織内を遊走するニューロンが外環境の空間情報（狭さ）を細胞膜上のメカノセンサー分子によって検知し、遊走経路の狭さに応じて異なる種類の駆動力を発動することを見出した（Nakazawa et al., bioRxiv, 2023）。

・脳・神経科学分野において、“脳組織内の空間的な狭さ”や“機械的なストレスに対するニューロンの検知・応答機構”というこれまでにない着眼点を与えることにより、ニューロンの新たな機能調節機構の解明に発展する可能性がある。

［２］細胞外の力学環境に応じた遺伝子発現によるがん細胞増殖の調節機構

・がん細胞は一般的に高い浸潤能・異常な細胞増殖を示すことが知られており、がん細胞自身を取り巻く力学的な環境の変化が、がん細胞の高い浸潤能・異常な細胞増殖を促進することが報告されている（Levental et al., Cell, 2009）。

・細胞が細胞外環境の硬さを検知する機構とがん細胞がもつ特性がどのように関連しているかは不明な点が多い。

・種々のがん細胞において、細胞外の力学環境の違いを検知する機構（メカノセンシング機構）が欠損していることを発見し、その機構を人工的に回復することで異常な細胞増殖を生体内で抑制できることを報告した[2]。

・細胞外の力学環境の違いに応答し、細胞-細胞外基質の接着点（焦点接着斑）から細胞核内へ移行する転写補因子として FHL2 を同定した。さらに、細胞外の力学環境の違いに付随した FHL2 分子のリン酸化の違いが、細胞増殖に関わる p21 遺伝子の発現を調節することを見出した[5]。

・がん細胞を取り巻く力学環境に基づく新たながん治癒戦略への発展が期待されており、上述の検知・応答機構の分子機構の全体像を把握することが今後の課題である。

最近の業績

[1] “The roles of FHL2 as a mechanotransducer for cellular functions in the mechanical environment”, Fujimoto Y.and **Nakazawa N.**, 2024, ***Front. Cell and Dev. Biol.***, 2024, Jul 26:12:1431690.

[2] “PIEZO チャネルによる機械刺激受容の生理学的意義”，野々村 恵子，**中澤 直高**，生物の科学 遺伝，2024，Vol. 78，118-123

[3] “Mechanical regulation of nuclear translocation in migratory neurons”, **Nakazawa N.** and Kengaku M., 2020, ***Front. Cell and Dev. Biol.***, 2020, 12;8:150

[4] “Stopping transformed cancer cell growth by rigidity sensing”, Yang B., Wolfenson H., Chung V. Y., **Nakazawa N.**, Lie S., Hu J., Huang, R. Y. J., Sheetz M. P., ***Nature Materials***, 2020, 12;239-250

[5] “Matrix mechanics controls FHL2 movement to the nucleus to activate p21 expression”, **Nakazawa N.**, Sathe A. R., Shivashankar G. V., Sheetz M. P., ***Proc. Natl. Acad. Sci. USA (PNAS)***, 2016, 113(44) E6813-E6822

■ 科学研究費・受託研究費：JST 創発的研究支援事業（令和 5-7 年度 2,000 万円）、学術変革領域研究（B）計画班 計画代表（令和 3–5 年度 3,276 万円）、

■民間助成金：武田科学振興財団 ライフサイエンス研究助成（令和 3 年度 200 万円）、持田記念研究助成金（令和 3 年度 300 万円）