

報道資料

配信先：文部科学記者会、科学記者会、長岡技術科学大学関係報道機関、
名古屋教育記者会

2025年7月15日

報道機関各位

長岡技術科学大学
名古屋大学
東海学院大学

真菌由来の毒素「サイトカラシンD」がアクチンに働きかける新たな仕組みを発見！ ～細胞の“骨格”を制御するメカニズムに迫る～

ポイント

- 真菌由来の毒素サイトカラシンD(※1)は世界中のアクチン(※2)関連研究で長年使われている重要な試薬。
- サイトカラシンDがアクチンに“ふた”をする仕組みを、分子レベルのリアルタイム観察で解明
- サイトカラシンDがアクチンを切断する、細胞の動きの制御につながる新しい作用を発見

概要

長岡技術科学大学大学院工学研究科博士後期課程先端工学専攻の三谷隆大さん(大学院生)、同大学工学研究院物質生物系の藤原郁子准教授、本多元名誉教授、名古屋大学大学院情報学研究科の武田修一研究員、前田雄一郎名誉教授、同大学大学院理学研究科の成田哲博准教授、東海学院大学健康福祉学部の小田俊郎教授の研究グループは、真菌が作る毒素「サイトカラシンD (Cytochalasin D)」が、「アクチン」(図1)に作用する新たなメカニズムを明らかにしました。アクチンは、筋肉の収縮や細胞の運動や形づくり、分裂に欠かせないタンパク質です。この成果は、がんの転移や免疫の仕組みなど、細胞の“動き”が鍵となる生命現象の理解や制御につながる知見であり、将来的な創薬や医療技術の開発への応用も期待されます。

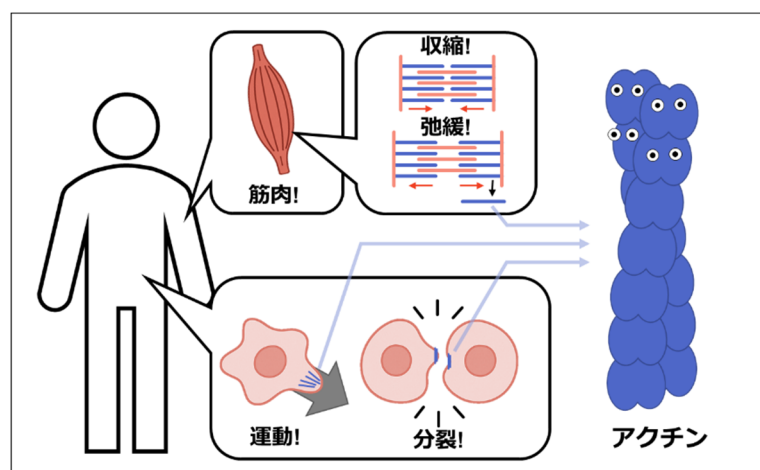


図1. 筋肉の収縮や細胞分裂に欠かせないタンパク質「アクチン」

詳細

【研究の背景】

サイトカラシンDは、カビの一種が生産する天然の小分子化合物です。細胞膜を通過し、アクチンの一方の端(B端)に“ふた”をするように結合することでアクチンの成長を止める働きがあります。アクチンの成長を制御でき

ることから、生命科学系の研究分野における定番の試薬として利用されています。発見から 50 年以上が経過し、これまでに世界中で 5000 件以上の学术论文、100 万件以上のウェブ情報で取り上げられているにもかかわらず、アクチンよりもはるかに小さなこの化合物が、どのようにして強力にアクチンを抑え込むのか、その詳細なメカニズム、特に“ふた”の安定性や、アクチンの分解(脱重合)への影響は未解明でした。

【研究の内容と成果】

本研究では、全反射蛍光顕微鏡(TIRFM)を用いてサイトカラシン D がアクチンの成長を阻害する様子(図 2 の A 写真)、アクチンの B 端という末端で起こる重合・脱重合の様子をリアルタイムで観察しました。さらに、X 線結晶構造解析によってサイトカラシン D が結合したアクチンの立体構造を決定し(図 2 の B)、分子動力学(MD)シミュレーション(図 2 の C)という分子の動きを計算予想する手法を組み合わせることで、図 3 のイラストで示す阻害メカニズムを発見しました。

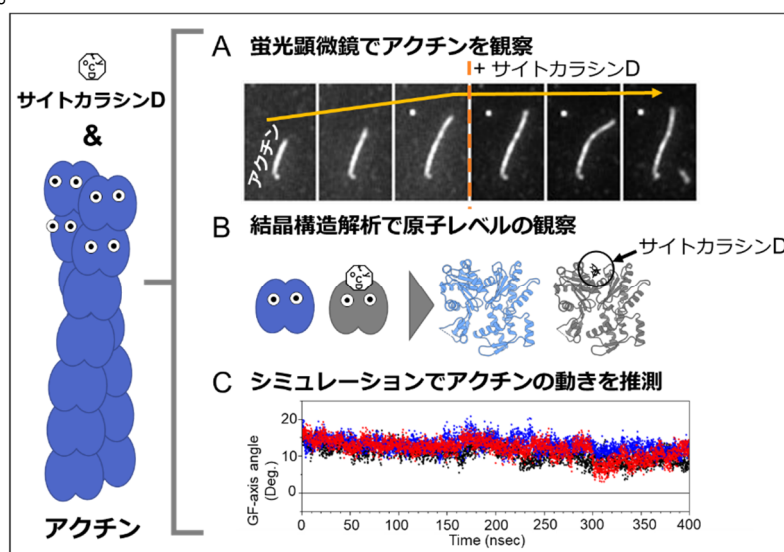


図 2. 本研究で行った実験

(A)アクチンの成長とサイトカラシン D による阻害の様子を蛍光顕微鏡で観察 TIRFM でみたアクチン。時間と共に重合して長くなる。サイトカラシン D が B 端に結合すると重合と脱重合が阻害されて長さに変化しなくなる。(B)アクチンにサイトカラシン D が結合して”ふた”をする様子を X 線結晶構造解析で解明 アクチンにサイトカラシン D が結合すると、重合したアクチンとして安定な形 (F-フォーム) になる (1.7 Å 分解能の高精度; X 線回折実験はあいちシンクロトロン光センターBL2S1 ビームラインで行った)。(C)サイトカラシン D に”ふた”をされたアクチンの動きを MD シミュレーションで予想 サイトカラシン D が結合したアクチンは、F-フォームとして 400 ナノ秒も安定化されるようになる (3 回の試行を色違いで表示)。

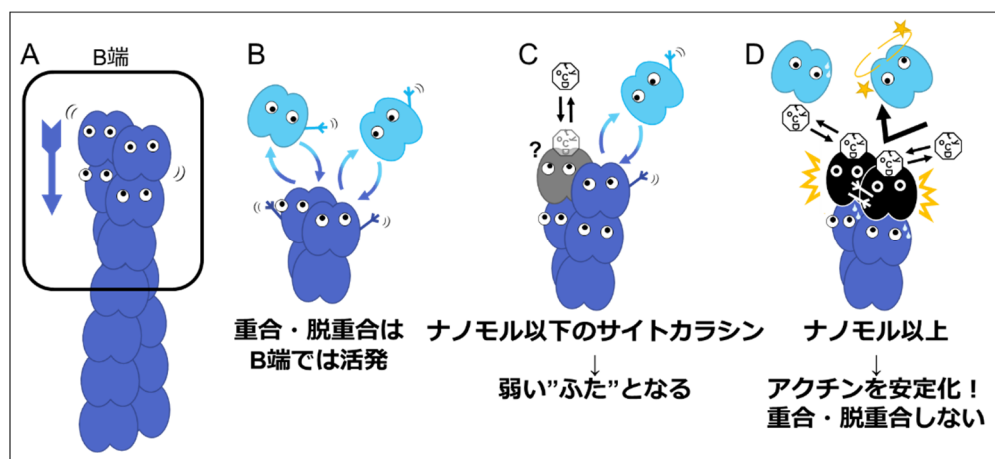


図 3. アクチンにサイトカラシン D が”ふた”をすることで、重合・脱重合が阻害されるメカニズム

(A) アクチンは、2 本のプロトフィラメントがらせん状にあわさった形をしている。一方の端である B 端は他端よりゆらぎが大きい。(B) B 端では活発にアクチンが結合（重合）、解離（脱重合）する。(C) 低濃度ではサイトカラシン D が 2 本のうち 1 本のプロトフィラメントの端にしか結合できず、新しいアクチンが結合できなくなるが一時的な阻害であり強くはない。(D) ナノモル以上になるとサイトカラシン D が両方のプロトフィラメントに結合し、長時間にわたって重合を阻害する。さらに、B 端のアクチン 2 個を F-フォームとして安定化し、これが脱重合を防ぐ“ふた”になる。

得られた知見のまとめ

1. サイトカラシン D が 1 分子のみでは不安定な“ふた”にしかならず(図の 3C)、2 分子が結合することで初めて安定したキャップとなり、アクチンの B 端をしっかりと封じることが判明しました(図の 3D)。
2. サイトカラシン D は重合の物理的阻害にとどまらず、B 端のアクチン構造を安定化することで脱重合も防ぐことが明らかとなりました(図 2 の B と図 3 の D)。
3. サイトカラシン D の作用で、長年仮説とされてきたアクチンの“切断作用”を、リアルタイムで初めて観察することに成功しました。さらに、内部のヌクレオチドが ATP(アデノシン三リン酸)から二リン酸に分解された”古い”ADP アクチンは切断されやすい一方、リン酸を加えて三リン酸状態に”若返らせた”ADP-Pi アクチンは切断されにくくなります。
4. さらに、アクチンに結合することで切断を促すタンパク質「コフィリン」があらかじめ結合していると、サイトカラシン D による切断が抑制されることも明らかになりました。

【今後の展望】

本研究は、生命科学の研究現場で日常的に使われている試薬であっても、その作用メカニズムには、未知の側面が多く残されていることを示しました。また、分子レベルでの理解を深めることで、アクチンのような細胞内の“主役”タンパク質がどのように機能を果たしているのかを明らかにする手がかりにもなります。

今回の成果は、細胞の動きや形の形成、さらにはがん転移や免疫応答といった複雑な生命現象の理解に貢献するだけでなく、アクチンを標的とした新しい創薬や、細胞操作技術の開発にもつながることが期待されます。

【研究成果の公表】

本研究成果は、PNAS（米国科学アカデミー紀要）に掲載されました。PNAS は、Nature や Science と並ぶ

世界有数の総合科学誌で、厳格な審査を通過した革新的な研究成果が掲載されます。

論文タイトル : Microscopic and structural observations of actin filament capping and severing by Cytochalasin D

著者名 : 三谷隆大、武田修一、小田俊郎、成田哲博、前田雄一郎、本多元、藤原郁子

掲載誌 : Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)

掲載日 : 2025 年 7 月 14 日 (米国東部時間)

URL : <https://doi.org/10.1073/pnas.2502164122>

【助成・謝辞】

本研究は、以下の助成を受けて実施されました。

- ・公益財団法人 池谷科学技術振興財団
- ・科学研究費助成事業 (KAKENHI 16K17708, 17K07373, 20K06522, 22K06172, 23K05666, 24K08218)

【用語解説】

※1 サイトカラシン D

真菌の二次代謝産物。アクチンフィラメントの B 端に強く結合して重合・脱重合を阻害します。また高濃度ではアクチンフィラメントを切断する作用をもち(本研究で初めて可視化された)、細胞の運動や形態形成に関与するアクチンの機能を妨げます。

※2 アクチン

筋肉の主要構成成分として発見された後、動物・植物・酵母などあらゆる真核細胞に存在することが分かっています。筋収縮だけでなく、細胞分裂時の収縮環形成、細胞の変形・移動、細胞内輸送、核内構造の維持や転写制御など、きわめて多様な生命現象に関与する、生命に必須のタンパク質です。