

Growth Signaling Transmitted by Cell Adhesion

細胞接着による増殖シグナリングとその応用

プロジェクトリーダー 目加田 英 輔

大阪大学

微生物病研究所 教授



1. 研究目的

私達の身体は、多種多様な細胞が相互に緊密に連絡を取りあって、「細胞の社会」を形成しています。個々の細胞は、このような細胞間の綿密な連絡によって、その置かれた場所で必要な時期に種々の物質を合成・分泌あるいは分解して、身体の維持と環境への適応をしています。さらに、細胞は、これも周囲の細胞との調和のもとに分裂増殖して、身体の成長や再生に働いています。もし個々の細胞が、このような細胞社会から逸脱して自分勝手な行動を取り始めると、それはその生物にとってたちまち個体としての生命を失うことにつながります。本来増えない、あるいは増えてはいけない細胞が際限なく増殖して他の組織にまで浸潤することで起こる癌、感染症など外敵からの防御として働くべき免疫系が自分の身体を攻撃してしまう自己免疫疾患など、いずれも細胞間の情報伝達がうまく行われていない結果引き起こされたものと言えます。また、私達の身体が一個の受精卵から始まって、生体になるまでの発生の過程においても、細胞間での相互の連絡によって、どのような身体を形成するのかというボディプランが決定されていきます。発生過程における細胞間相互作用の異常は、先天性の形成異常疾患の原因となります。

このプロジェクトの目的は、細胞膜の表面に存在して細胞間の情報伝達に関わる分子の作用と役割を詳しく解析して、細胞間情報伝達機構を明らかにすることです。これらの研究を積み重ね、細胞間相互作用に関する理解を深めることは、癌や自己免疫疾患といった難病に対処する新しい治療法の開発へとつながるものであり、その成果が期待されます。



2. 研究の内容

私達の身体では、実に様々な分子が、細胞間のコミュニケーションと細胞の社会を維持するために使われています。この研究プロジェクトでは、膜結合型細胞増殖因子という分子に焦点を絞り、以下のような研究テーマで、細胞間情報伝達機構の解明に向けての研究を押し進めています。

(1) 膜結合型増殖因子 HB-EGF による細胞接着を介した細胞増殖制御シグナル

細胞間の情報伝達を担う物質として、細胞増殖因子やサイトカインと呼ばれる物質が知られています。これらは、特定の受容体に結合して、結合した細胞に様々なシグナルを伝えます。これまでに多くの研究がなされ、実に様々な増殖因子やサイトカインが細胞間の情報伝達に使われていること、それらは細胞の増殖、運動、あるいは細胞分化の調節に重要な働きをしていることが明らかにされています。ところで、これまでに研究が進められてきた増殖因子やサイトカインは、細胞から分泌されて溶液中を拡散する性質を持った、いわゆる「分泌型」の物質ですが、それとは別に、細胞膜に結合した状態で働く、いわゆる「膜結合型」の増殖因子やサイトカインというものがあります。この「膜結合型」分子は、分泌型にはない新しいタイプの細胞間情報伝達物質として非常に興味深いものですが、その作用を調べるための実験系の構築が難しいなどの理由から、これまで充分な解析がされていません。このプロジェクトでは、そのような膜結合型増殖因子の一種である HB-EGF を研究材料に、この因子がどこでどの様にして働いているかを詳細に調べ、膜結合型因子による新しいタイプの細胞間情報伝達機構を明らかにしようとしています。

HB-EGF は、膜結合型因子であることに加えて、インテグリンやプロテオグリカンなど他の興味深い細胞膜蛋白質と複合体を形成している、という特徴があります。この複合体は、細胞と細胞の接着部位に局在していて、これらの複合体が一つになって細胞間での情報伝達に働いている可能性が考えられます。これまでの研究で、いくつかの興味深い作用が解りつつありますが、その一つとして細胞接着を介した細胞増殖の抑制があります。すなわち、私達の身体の細胞は、身体から取り出して培養しますと、細胞数が少なくて相互に接着をしない条件では盛んに分裂して増殖をしますが、細胞が一杯になってお互いに接触し出すと分裂をやめてそれ以上増えないように調節されています。HB-EGF は、この細胞接着を介した細胞増殖の制御に関与している可能性が考えられます。この制御機構は、私達の身体が傷ついたときの再生や癌細胞の異常な増殖とも関連が深く、現在このテーマを精力的に押し進めています。

(2) 膜型から分泌型への転換機構

HB-EGF を含めてある種の膜蛋白質は、細胞表面で蛋白分解酵素によって切断されて、細胞外部分が溶液中に遊離されます。HB-EGF においてこの切断は、膜型因子から分泌型因子への切り替えを意味しており、その作用機構、活性の変換を意味しています。私達はこの切断の詳しいメカニズムについても研究を進めていますが、これまでの研究から、この切断自体が細胞間の情報伝達機構によって巧妙に制御されていることが解りつつあります。細胞膜蛋白質が細胞表面で切られて分泌される機構は、アルツハイマー病やリュウマチ等の疾患の原因とも関係が深く、本研究の成果はこれらの疾患の予防と治療法の開発にも寄与できるものと期待しています。

3. 研究の体制

期 間：1997 年 6 月 - 2002 年 3 月

構 成：研究分担者 7 名、研究協力者 11 名が協力して研究を進めています。

実施場所：大阪大学微生物病研究所

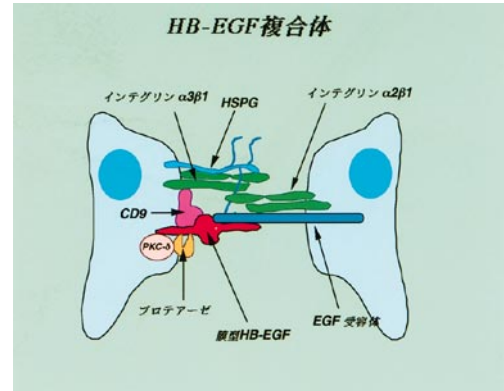


図1：膜結合型 HB-EGF は、CD9 やインテグリンあるいはヘパラン硫酸プロテオグリカン (HSPG) と複合体を形成して、細胞接着を介した細胞間の情報伝達に関わっています。

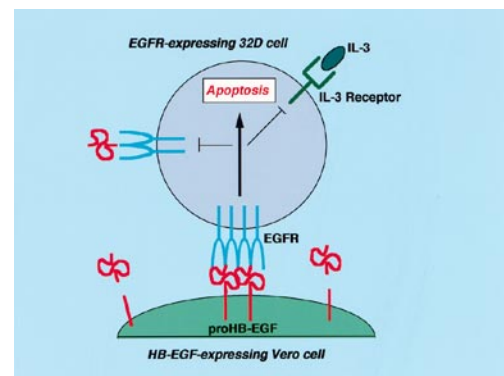


図2：膜結合型 HB-EGF は、EGF 受容体 (EGFR) を持った細胞の細胞増殖を抑制し、細胞死を誘導します。

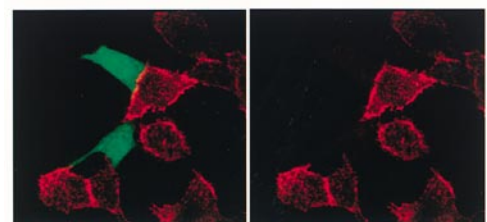


図3：膜結合型メタロプロテアーゼ MDC9 は膜型 HB-EGF を切断して、分泌型の HB-EGF に変換します。緑色の蛍光を発した細胞は MDC9 の cDNA を導入された細胞で、赤色は膜型 HB-EGF の存在を表しています。cDNA を導入された細胞では、HB-EGF が分泌型に変換されて、赤色の蛍光がなくなっています。