

The functions of chemokines in blood vessel formation

ケモカインの血管形成における作用機構の研究

プロジェクトリーダー 長 澤 丘 司

大阪府立母子保健総合医療センター研究所
免疫部門 部長



ケモカインSDF-1/PBSFとその受容体CXCR4

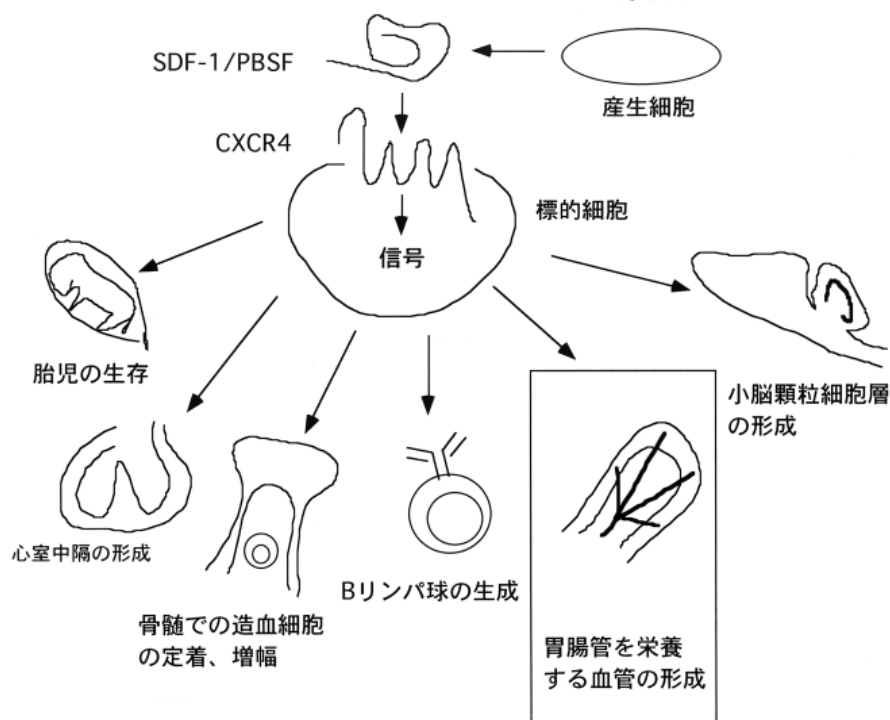


図 1

ケモカイン SDF-1/PBSF とその信号を受け取る受容体である CXCR4 は、体を病原菌から守る B リンパ球や白血球を造ったり、心臓の壁（心室中隔）を形成したり、小脳の顆粒細胞を造ったりするなどいろいろな部分で、私たちの体を形成するのに、重要な役割を果たしています。このプロジェクトでは、これら多様な機能をふまえながら、SDF-1/PBSF, CXCR4 の血管形成における作用機序を研究します。

1. 研究の目的

私たち高等動物の体は、いろいろな臓器やそれを構成する様々の細胞の協調により、形作られ、機能しています。そして病気の多くはその協調がうまくいかないことによって生じます。ホルモンやサイトカインとよばれる生理活性物質は、このような細胞間の協調をコントロールする分子で、ある細胞が産生し、別の細胞の受容体とよばれる分子に結合することによりその細胞に新たな活動を開始させます。これらの物質のうち、多量に産生されるホルモンは古くから研究が進んできましたが、ごく少量産生されるサイトカインは、近年の研究技術の進展により急速に研究が進み、私たちの体の形成や機能に非常に大切な働きをしていることが明らかになってきました。私たちの体を形成する細胞の種類や機能が多いためか、これらの働きをコントロールするサイトカインも数多く存在し、どのサイトカインが私たちの体の形成や機能のどの部分でどのようにはたらいているのかを明らかにすることが、現在の生命科学で、もっとも重要な研究課題のひとつになっています。これが明らかになって行けば、私たち高等動物の体形成や機能のしくみや、その異常によって引き起こされる病気の原因、治療方法も明らかになる可能性があります。

本プロジェクトでは、私たちの体のあらゆる臓器や組織に、酸素や栄養を送ったり、老廃物を回収したりすると共に、ガンや動脈硬化、などの病気の進行の鍵をにぎる血管に注目し、その形成におけるサイトカインの働きを明らかにすることを目的とします。

2. 研究の内容

サイトカインという生理活性物質が受容体に作用して細胞に信号を送る際、伝えたい信号の内容によっていくつかの種類の受容体を使い分けられていると考えられています。

今まで血管の形成にはVEGFをはじめとした、受容体型チロシンキナーゼという種類の受容体を用いるいくつかのサイトカインが必須であることが主としてアメリカのグループによって明らかにされてきました。ところが最近、私たちの研究グループは、これらのサイトカインとは異なったケモカインという共通の特徴をもつサイトカインのグループの1つSDF-1/PBSFとその信号を受け取る受容体であるCXCR4も、血管の形成に必須であることを発見しました。私たちの研究グループはこれまでこのサイトカインが体を病原菌から守るBリンパ球や白血球を造ったり、心臓の壁（心室中隔）を形成することにも必須であることを世界にさがけて見つけています。このサイトカインの仲間7回膜貫通G蛋白質結合型受容体という種類の受容体を利用するサイトカインで、主として細胞を増やす働きをされると考えられている受容体型チロシンキナーゼとは異なり、細胞を移動させる作用があることが知られていました。血管の管を形成する血管内皮細胞が増殖したり、移動したりする多様な活動によって形成されていくと考えられていますがそれらの多様な過程でどのようなサイトカインが何をしているのかについてはよくわかっていません。したがって、この新たに見い出された血管形成物質であるケモカインの働きを研究することにより、多様な血管形成過程の仕組みの解明が大きく進む可能性があります。

もう1つ重要なことはこれまで血管はいろいろな臓器を栄養することが知られていますが、それらの形成のメカニズムが臓器によって異なるのか否かはよくわかりませんでした。私たちの研究グループの発見は、ケモカインSDF-1/PBSFの作用が胃腸管という臓器を栄養する大型の血管の形成に特異性があることを示しました。どこの血管も構造はよくにっていますが、臓器によってその血管形成の機構が異なることが明らかになったわけです。したがって私たちのケモカインの血管形成の作用機序の研究は血管の研究をとうして臓器の多様性の問題にも迫れるかもしれません。

私たちはケモカインSDF-1/PBSFやその受容体であるCXCR4を持たないマウスを作成していますので、それらのマウスの胃腸を栄養する大型の血管の形成の異常をより詳しく解析することにより、血管形成のどの過程でこれらの分子が働いているのかを明らかにしようとしています。

また、SDF-1/PBSFやCXCR4を過剰に産生するマウスを作製し、その血管系はどのようになるかを検討することにより、これらの分子の働きを明らかにしたいと考えています。更には、このケモカインの造血など他の発生過程における作用機構の研究も行い、その成果を血管形成における作用機構の研究に利用することも重要な研究であると考えています。

血管形成は、体の至る所にある重要な器官の発生として、発生生物学上の対象として注目されるだけではなく、ガンをはじめ多くの疾患の病態形成に重要な役割をはたしており、それをコントロールすることは、臨床的にも大きな意義をもっています。とくに、本研究の対象であるCXCR4が属する7回膜貫通G蛋白質結合型の受容体分子群は、従来よりこれをコントロールする多くの有用な薬物が見つかり実用化されている細胞表面分子であり、その生理的、病理的意義が明らかになれば、臨床応用につながる可能性は十分あります。

本研究プロジェクトは我が国で見い出された重要な成果を発展させ、生命科学、医学の進歩に寄与できるものと期待しています。

3. 研究の体制

期 間：1999年8月～2004年3月

構 成：プロジェクトリーダー：長澤 丘司

研究分担者1名、研究協力者2名が協力して研究を進めています。

実施場所：大阪府立母子保健総合医療センター研究所免疫部門研究室

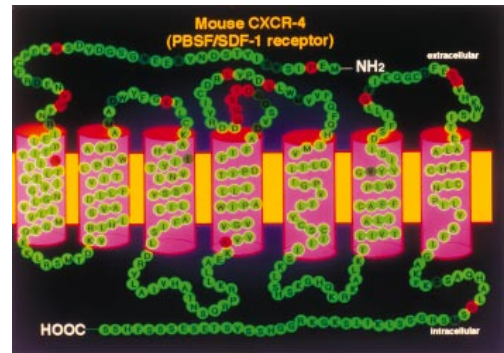


図2

ケモカインSDF-1/PBSF受容体CXCR4の構造。サイトカインやその受容体はアミノ酸が連なって構成されており、CXCR4は細胞を包む膜上で膜を7回貫通する構造をとっています。この構造をとるサイトカインの受容体は少ないですが、多くのホルモンやオータコイドとよばれる生理活性物質の受容体はこの構造をとります。

