



# 岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

## 表皮細胞接着分子・細胞骨格構築制御シグナル伝達 と自己免疫性水疱症の分子医学的解析

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2008-03-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 北島, 康雄 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12099/454">http://hdl.handle.net/20.500.12099/454</a>

## 概略

本研究は、表皮細胞の細胞接着・細胞骨格と水疱症に関する研究として16年前から始め、関連する形態学、免疫学、分子生物学の発展と共に、問題を解決してきたが、それがさらに新しい研究課題を生み、発展してきた。その過程で次の文部省科学研究費補助金を与えられた。研究成果は最初の10年と今回の3年を含めた後期の6年に分けてまとめることができる。

昭和59-60年度科研費、一般研究B、研究代表者：北島康雄、6,900千円、『細胞間接着制御に関する細胞膜表面蛋白と細胞骨格の機能—表皮棘融解を起こす各種皮膚疾患の発生機序—』

昭和61-62年度科研費、一般研究B、研究代表者：北島康雄、6,200千円、『表皮細胞における細胞外刺激による細胞接着（デスモソーム）の形成と消失制御機構—棘融解性および角化異常疾患の細胞病理』

平成元年-3年度科研費、一般研究B、研究代表者：北島康雄、6,900千円、『表皮細胞間接着構造とその分化に伴う制御（シグナルトランスダクション）と異常』

平成5-6年度科研費、一般研究B、研究代表者：北島康雄、6,600千円、『表皮基底膜部接着構造分子の集合／分散機序と水疱症及び角化異常症の発症病理』

平成7-9年度科研費、基盤研究A、研究代表者：北島康雄、32,300千円、『水疱症、角化症発症機序をモデルとした細胞骨格・細胞接着構造と機能の分子医学的解析』

平成10-12年度科研費、基盤研究B、研究代表者：北島康雄、12,500千円、『表皮接着分子・細胞骨格構築制御シグナル伝達と自己免疫性水疱症の分子医学的研究』

まず最初の10年間の主な研究成果は、細胞分裂時細胞骨格の動的変化 (Kitajima et al, *Eur J Cell Biol* 38:219, 1985)、天疱瘡抗体が培養表皮細胞の細胞骨格に与える効果 (Kitajima et al, *Br J Dermatol* 114: 171, 1986, Jinbu, Kitajima et al, *J Dermatol Sci* 36, 1992)、培養表皮細胞の接着と天疱瘡抗原分布に与える影響 (Kitajima et al, *J Invest Dermatol* 89: 167, 1987)、さらに抗体結合後、細胞内  $Ca^{2+}$  とイノシトール 3 リン酸の一過性上昇、 $Ca^{2+}$  依存性シグナル伝達が関与することを報告した (Seishima, Kitajima et al, *J Invest Dermatol* 104: 33-37, 1995)。また、類天疱瘡抗原に多様性があること (Yamane, Kitajima et al, *J Invest Dermatol* 93: 220, 1989)、類天疱瘡抗体が細胞膜表面 180KD-BPA に結合し、細胞内取り込みを惹起し、hemidesmosome 形成阻害が生じること (Kitajima et al, *Dermatology*

189, suppl 1: 46, 1994)。一方、先天性表皮水疱症単純型の培養表皮を用いて、そのケラチン線維の本質的形成異常を初めて細胞骨格病として示し (Kitajima et al, Arch Dermatol Res 281:5, 1989)、本疾患のケラチン異常の多様性を示唆した (Kitajima et al, Br J Dermatol 128: 78-85, 1993)。さらに、我々は 180KD-BPA をプローブとして hemidesmosome の形成と分散が C キナーゼ (PKC) で制御されることを見いだした (Kitajima et al, Exp Cell Res 203: 17, 1992)。また、表皮細胞の  $Ca^{2+}$  誘導分化と PKC の活性化 (Nagao, Kitajima et al, J Invest Dermatol 92: 175, 1989)、PKC 活性化と細胞骨格と細胞接着制御 (Kitajima et al, Cancer Res 48:965, 1988)、PKC の活性化依存性 desmoplakin-desmosome 集合 (Shue, Kitajima et al, Exp Cell Res 185:176, 1989) と annexin I の乾癬表皮細胞での細胞質から細胞膜への転移を示した (Kitajima et al, J Invest Dermatol 97: 1032, 1991)。

次に、最近 6 年間の研究成果をまとめたい。その研究成果は、天疱瘡抗体が desmosome 構成分子 desmoglein 3 に結合後、ホスホリパーゼ C 依存性プラスミノゲンアクチベーターの分泌 (Esaki, Kitajima et al, J Invest Dermatol 105:329-333, 1995, Seishima, Kitajima et al, Arch Dermatol Res 135:1556-1557, 1999) とそのレセプターの発現 (Seishima, Kitajima, et al J Invest Dermatol 109:650-655, 1997) に関する PKC の活性化 (Osada, Kitajima et al, J Invest Dermatol 108: 482-487, 1997) が生じること、desmoglein 3 の PKC 非依存性リン酸化と分解、plakoglobin の desmoglein 3 からの解離 (Aoyama, Owada, Kitajima, Eur J Immunol 29:2233-2240, 1999)、desmoglein 3 欠損 desmosome の形成 (Aoyama, Kitajima, J Invest Dermatol 112:67-71, 1999) を見いだしたことである。また、desmoglein 3 分子が細胞膜上で遊離状態、集合状態、半 desmosome 状態で存在し、天疱瘡抗体が desmoglein 3 の集合と細胞内への内包化 (endosome) を惹起し、そのリン酸化と相まって desmoglein 3 欠損 desmosome の形成することを初めて示した (Sato, Aoyama, Kitajima, Lab Invest 80:1-10, 2000)。臨床的にも抗 desmoglein 抗体の重要性を示した (Aoyama, Kitajima, et al, Eur J Dermatol 10:18-21, 2000)。

以上、我々のこれまでの研究成果は、細胞間接着分子の接着制御と天疱瘡の水疱形成機序に関する新しい視点を開き、海外でも追試され、さらに展開されつつある。その独創性と重要性が強く示唆されることから本研究を展開開始した。とくに今後は desmoglein を中心にした desmocollin, desmoplakin, p120catenin の分子機能と集合分散機序およびその細胞骨格との制御シグナル伝達が重要であると推察した。これらから、今後も水疱症をモデルとした我々の分子病態細胞生物学的研究が妥当であることが認められ、さらに本研究を発展させ、その診断と治療の論理的開発を目指したい。