



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

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

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	http://hdl.handle.net/20.500.12099/143

5. はしがき

本研究は、昭和 59-60年度科学研究費補助金(6,900,000 円)一般研究B(課題番号59480246、研究代表者、北島康雄)『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症機序—』、昭和61-62 年度科学研究費補助金(6,200,000円)一般研究B(課題番号61480229、研究代表者、北島康雄)『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』および平成元年—3年度科学研究費補助金(6,900,000 円)一般研究B(課題番号01480267、研究代表者、北島康雄)『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』に引き続いて行われたものである。

表皮は真皮に接する基底細胞、その上層の有棘細胞、顆粒細胞、角質細胞が互いに強く接着し、シート構造となり体内を保護している。この構造の強靭さは表皮の一つの重要な機能である。そのため、表皮細胞は強靭な細胞骨格、細胞間接着、細胞—基底膜間接着を有している。しかし、これらは創傷などの表皮欠損では治癒過程でその欠損を補う(増殖と分化)時に形成と離開を繰り返す動的構造でもある。この緊急(創傷治癒)的あるいは通常生理的に見られる表皮細胞の分裂増殖と分化は細胞接着の制御と表裏一体にあり、その最も基本的な制御は基底細胞で行なわれている。通常、表皮細胞は真皮基底膜層から離脱すると分裂できないし、真皮に直接接している細胞は角化しない。このことは真皮構造(成分)との接着分子が増殖と分化のシグナル伝達に関与していることを推察させる。現在、その構造として組織ではhemidesmosome が、培養系ではhemidesmosome とfocal contact が知られている。分子としては180KD 類天疱瘡抗原(BPA)、230KD-BPAおよび各種のintegrinが知られている。しかし、その動的構造変換(集合と解離)、表皮細胞の増殖と分化制御に関する機能についてはほとんど分かっていないのが現状である。

本研究では、これらの表皮—真皮接着構造、すなわち、hemidesmosome とインテグリンを介する接着の分子構造とその形成、保持、解離の制御機序の観点からこれらの異常が発症機序に関与している可能性がある先天性水疱症、自己免疫性水疱症、角化異常症(ダリエ病、尋常性乾癬など)の発症病理を解明し、逆にこれらから得られた情報を解析し、相補的に表皮細胞と基底膜部細胞外基質(ECM)接着による表皮細胞の増殖と分化の制御機構を明らかにすることを目的とする。

そこで、本研究ではhemidesmosome に存在する180kd-BPA、230KD-BPA、 $\alpha 6 \beta 4$ integrin、HD1 peptide およびその他の接着に関与する $\alpha 5$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ integrinに対するモノローナル抗体を用いて、類天疱瘡を初めとする自己免疫性水疱症および先天性単純型表皮水疱症、接合部型表皮水疱症におけるこれらの分子分布動態の異常を検索し、その発症機序と分子の機能を研究する。一方、基礎的に表皮細胞のECM との接着の形成と離開の機序をシグナル伝達の観点からアプローチする。接着構造の動的変化は細胞の水平移動と垂直移動(ECM からの離開:角化方向への分化)に伴って生じる。この現象は表皮細胞の Ca^{2+} 誘導分化系、ホルボールエステルによる分化刺激系において観察され、これはよいモデルである。そこで上記抗体を用いてこの系における接着分子の分布動態と蛋白リン酸化酵素(Cキナーゼなど)の活性、各分子のリン酸化の面からECM との接着離開と細胞の移動、増殖、

分化の機序を明らかにする。さらに、天疱瘡、類天疱瘡の抗体が細胞膜表面の抗原に結合した後の細胞内シグナル伝達の観点からこの両者を比較検討し、細胞接着の制御機序を明らかにすることを目的とした。

本研究の遂行にあたり終始ご指導並びにご支援を賜った恩師森 俊二岐阜大学名誉教授（前岐阜大学医学部皮膚科教授）、自治医科大学皮膚科、矢尾板英夫教授に深謝申し上げます。また、多大の研究協力やご教示いただいた岐阜大学生化学教室、野沢義則教授、名古屋大学理学部分子生物、尾張部克志先生、同、西沢祐二先生、平子善章先生、京都薬科大学生命薬学研究所分子生体制御研究部、大和田幸嗣助教授に御礼申し上げます。