



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

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

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/20.500.12099/284

はしがき

研究の目的

表皮は表皮細胞（ケラチノサイト）が互いに接着し形成される扁平上皮である。ケラチノサイトは細胞間相互、基質（真皮）間に驚くほど多種類の接着分子を発現し、細胞骨格と直接・間接的に結合して、細胞外シグナルに対して反応し、細胞内へのシグナル伝達を介して細胞の分化と増殖に深く関わっている。本研究はこれらの接着分子の構造と機能的制御機構を、その障害に起因する水疱症の病態解明と相補的に、特にシグナル伝達の観点から分子細胞生物学的に解明しようとするものである。

本研究の背景

我々は本研究に密接に関連する研究課題を13年前から始め、最初の十年で次の文部省科学研究費補助金（以下、科研費）を与えられた。

昭和 59-60年度科研費（一般研究B）『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－』研究代表者：北島康雄(6,900千円)、昭和61-62年度科研費（一般研究B）『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』研究代表者：北島康雄(6,200千円)、平成元年－3年度科研費（一般研究B）『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』、研究代表者：北島康雄(6,900千円)、平成5－6年度科研費（一般研究B）『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』研究代表者：北島康雄(6,600千円)。

これらの研究課題のもとに行なった最初10年間の成果の主なものをまとめると、細胞分裂時における細胞骨格の動的変化(Kitajima et al, Eur J Cell Biol 38:219,1985)、天疱瘡抗体が培養ケラチノサイト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)、培養ケラチノサイト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Ca²⁺とイノシトール3リン酸の一過性上昇が見られることを報告し、Ca²⁺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、類天疱瘡抗原の多様性(Yamane, Kitajima, et al, J Invest Dermatol 93:220,1989)についても報告した。培養ケラチノサイトを用いて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 形成障害が生じることを示した(Dermatology 189, suppl 1:46,1994)。

一方、先天性表皮水疱症単純型の培養ケラチノサイトを用いて、そのケラチン線維の本質的形成異常を示し(Kitajima, et al, Arch Dermatol Res, 281:5,1989)、本疾患を始めて細胞骨格病として提示した。また、本疾患のケラチン異常の多様性の可能性を示唆した(Kitajima et al, Br J Dermatol 128:78-85,1993)。

表皮細胞間、表皮－基質間接着の基礎的細胞生物学的的研究に関して、我々は180KD-BPA をプローブとしてhemidesmosome の形成と分散が低Ca²⁺－高Ca²⁺シフト及びホルボールエステル(TPA) 処理で制御できることを見いだした(Kitajima et al, Exp Cell Res 203:17,1992)。また、この系におけるケラチノサイトのCa²⁺誘導分化とCキナーゼ(PKC) の活性化(Nagao, Kitajima, Y et al, J Invest Dermatol 92:175,1989)、PKC活性化と抑制における細胞骨格と細胞接着(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)を示した。PKCの基質である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)。

本研究の成果の概略

以上に述べたような経過に従って、今回の平成7-9年度科学研究費（基盤研究A・2）『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』が計画され、実行された。本研究によって、天疱瘡では抗体が結合後、ホスホリパーゼCの活性化依存性プラスミノーゲンアクチベーターの分泌(Esaki, Kitajima et al, J Invest Dermatol 105:329-333,1995)とそのレセプターの発現(Seishima, Kitajima, J Invest Dermatol 109:650-655,1997)に関与するPKCの活性化(Osada, Kitajima et al, J Invest Dermatol 108:482-487,1997)が生じることを報告した。さらに抗体によって、細胞内各種基質のチロシ

ンリン酸化、セリンリン酸化が惹起され(Aoyama, Owada, Kitamima, J Clinical Invest, revised 投稿中)、そのうち、デスモソーム構成分子のdesmoglein, plakoglobin のリン酸化が生じ、その結合の離脱を生じることが示唆する予備的な結果(米国研究皮膚科学会発表)を得ている。このリン酸化は、TPA で生じず、PKC 以外のシグナル伝達を示唆し、細胞間接着分子の接着制御に関する新しい視点が開かれる可能性を強く示唆している。一方、180KD-BPA, 230KD-BPAのhemidesmosome における集合に関して、前者リン酸化の重要性を報告した(Kitajima et al, Epith Cell Biol 4:70-75, 1995, Fujisawa, Kitajima et al, J Invest Dermatol, revised 投稿中)。従って、天疱瘡、類天疱瘡は細胞表面発現細胞接着分子に対する抗体によって病的に活性化される細胞内シグナル伝達の観点から解決されることを強く示唆し、この方面からの研究が期待されることを示めた

研究組織

研究代表者	北島康雄(岐阜大学・教授)
研究分担者	清島真理子(岐阜大学・附属病院・講師)
	青山裕美(岐阜大学・附属病院・助手)
	長田和子(岐阜大学・附属病院・助手)(平成7年度)
研究分担者	江崎智香子(岐阜大学・附属病院・助手)

研究経費

平成7年度	24,900	千円
平成8年度	6,500	千円
平成9年度	900	千円
計	32,300	千円