



# 岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

デスモソームの接着制御におけるその分子機能とシグナル伝達：天疱瘡抗体の干渉

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/20.500.12099/648">http://hdl.handle.net/20.500.12099/648</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 19 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 9 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、12,900 千円、**  
『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研究』

**平成 13-15 年度科研費、基盤研究 B、研究代表者：北島康雄、14,600 千円、**  
『デスモソームの接着制御におけるその分子機能とシグナル伝達：天疱瘡抗体の干渉』

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<sup>2+</sup>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 9 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 依存性プラスミノー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)。

今回の 3 年間には、抗体結合後誘導される plasminogen activator receptor の発現が水疱形成性に関与することをレセプターの各種阻害剤を用いて示した (*Clin Experiment Dermatol* 26:289-295, 2001) こと、抗体が分子立体構造阻害的に desmosome 結合を阻害しない (*J Invest Dermatol* 117:406, 2001) こと、desmoglein 3-ELISA を用いて、自己抗体の抗体価の推移と治療薬による臨床効果の経過を詳細に観察し、尋常性天疱瘡において内服ステロイド治療は抗体が正常化しなくても水疱形成を阻止すること (第 23 回水疱症研究会 2002 年 10 月発表)、さらに抗体結合後の desmoglein, desmocollin, desmoplakin, p120catenin の分

子機能と集合分散機序についての一部を発表した (*Clin Exp Dermatol* 27:684-690,2002, *Arch Dermatol Res* 295:s17-123,2003)。一方、別な視点からサンフランシスコ大学デビス校皮膚科学教授の Sergei Grando 教授と共同研究によって、ケラチノサイトにおいてアセチルコリン受容体が細胞接着制御に関与すること (*Life Science* 72:2081-2085, 2003, *Exp Cell Res* 2004, in press)、ケラチノサイトにおいて天疱瘡 IgG とメチルプロドニゾロンがその接着分子発現に関して逆に作用すること (*J Biol Chem* 279:2135-2146, 2004) を報告した。また、関連した研究としてその細胞骨格との関連性から先天性表皮水疱症のケラチン変異を検索し新しい変異と臨床症状の関連性を研究した (*J Dermatol* 29:136-145,2002, *J Invest Dermatol* 121:482-485, 2003)。

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。しかし、これまでの研究ではポリクローナル抗体である天疱瘡患者からの精製 IgG を用いて実験を行ってきたため、真に抗 desmoglein 3 抗体が水疱形成と desmoglein 3 欠損 desmosome を生じるかどうか不明であった。そこで、今後は desmoglein 3 分子の各種ドメイン内部分に対するモノクローナル抗体 (病原性のあるモノクローナル抗体および病原性のないモノクローナル抗体は慶応大学皮膚科の天谷雅行氏が開発しているので、共同研究で行うこととし、現在それらの抗体を分与され研究を開始したところである) を用いて、細胞内シグナル伝達が惹起されるかどうか、また desmoglein 3 細胞外のどのドメインに抗体が結合することが細胞内シグナル伝達を惹起するか、さらに、desmoglein 3 欠損 desmosome が出来るかどうか実験的に明らかにし、desmosome の消失機構と水疱形成機序を解明していきたい。また平行して、desmosome とケラチン線維細胞骨格の分子異常と水疱症の発症機序に関する研究も分子生物学的に発展させたい。

研究組織	研究代表者	北島康雄 (岐阜大学・医学部・教授)
	研究分担者	高木 肇 (岐阜大学・医学部・助教授)
		市来善郎 (岐阜大学医学部附属病院・講師)
		市橋直樹 (岐阜大学医学部附属病院・助手)
		江崎智香子 (岐阜大学医学部附属病院・助手)
		和泉智子 (岐阜大学・医学部・助手)
		佐藤美貴 (現県立岐阜病院医師)