

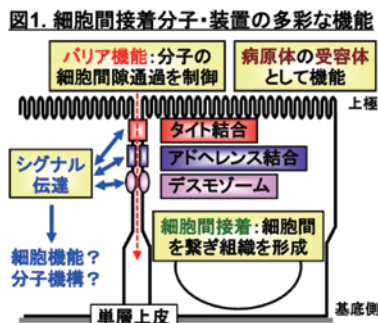


# 細胞間接着分子の新規機能とヒト疾患



主任教授 千葉 英樹

細胞間接着分子・装置は細胞間を繋ぎ止める“糊”として機能し、組織の形成に不可欠です(図1)。またシグナル伝達の“ハブ”として働き、細胞内シグナルを活性化することによって細胞機能を制御していると考えられています。さらに、分子や細胞の細胞間隙通過を制御するバリア機能や、様々な病原体の受容体としての機能も知られています。従って細胞間接着分子・装置は多細胞生物にとって必須であり、多彩なヒト疾患と関連しています。



## 1. 細胞間接着分子Xの過剰シグナルは癌の悪性形質を増強する

我々はこれまでに、細胞間接着分子Xが転写因子とクロストークすることによって、初期胚幹細胞の上皮分化を誘導することを発見しています。そこで、『細胞間接着分子Xの過剰シグナルは転写因子A/Bの活性を亢進させ、癌の悪性形質を増強する』という仮説を立て、研究を進めています(図2)。その結果子宮内膜癌では、分子X高発現症例の5年生存率は30%で無・低発現症例に比べて著しく低いことを見出しています。また臨床病理学的因子のうち、臨床病期、組織型、組織グレード、脈管侵襲、リンパ節・遠隔転移、腹膜播種が、細胞間接着分子Xの発現と強い関連性を示すという特筆すべき結果を得ています。従ってこの分子Xは画期的な予後不良マーカーであり、新規治療標的になり得えます。現在、ゲノム編集等の手法を駆使して、この悪性形質増強機構を解明しています。

## 2. 原発性ネフローゼ症候群のポドサイトでは細胞間接着分子Yが異所性発現している

ポドサイトは足突起によって糸球体係蹄の表面全体を覆っており、足突起を繋ぐ細胞間接着装置スリット膜が糸球体濾過バリアを維持しています。ネフローゼ症候群(NS)のポドサイトでは、足突起の癒合やスリット膜の消失が認められますが、その原因や病態は未だ不明です。

我々は、スリット膜に代わって新生される細胞間接着装置に着目し、原発性NSの各組織病型のポドサイトにおいて、細胞間接着分子Yが異所性発現することを突き止めています(図3)。従って分子Yは原発性NSの診断マーカーとして有用であり、特に光顕レベルの異常がない微小変化群の診断に威力を発揮すると考えられます。またYの異所性発現は寛解後に有意に減弱することから原発性NSは分子Y関連ポドサイトパチーであることが強く示唆されています。現在、分子Yをポドサイト特異的に発現させたノックインマウスの解析を進めています。

## 3. その他の主な研究テーマ

C型肝炎ウイルス(HCV)の感染成立に必須の宿主因子のうち、細胞間接着分子オクルディンを標的とする新規単クローン抗体を作製し、本抗体が培養肝細胞のHCV感染を阻害することを明らかにしています。現在そのメカニズムを明らかにするとともに、動物実験を開始しています。

脳微小血管に特徴的な『神経血管ユニット』による全く新しい血液脳関門(BBB)制御機構を明らかにしています。また、病因・病態の多くが不明である統合失調症において、神経血管ユニットによるBBB制御機構が破綻していることを見出しています。

さらに間葉系幹細胞に発現する細胞間接着分子を同定し、その機能を探っています。

図2. 細胞間接着分子Xの過剰シグナルは癌の悪性形質を促進する

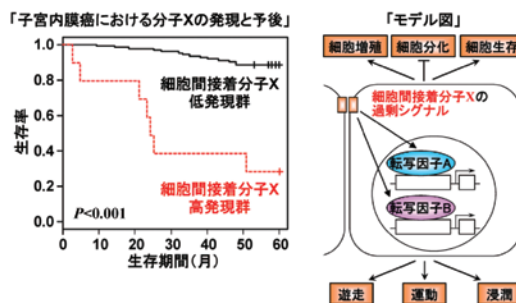


図3. 原発性ネフローゼ症候群のポドサイトでは細胞間接着分子Yが異所性発現している

