



2019年11月26日

公立大学法人福島県立医科大学

細胞間接着を起点とするシグナルが「遺伝情報のスイッチとなる転写因子」の活性を制御する経路の発見

福島県立医科大学 医学部 基礎病理学講座 千葉英樹教授、杉本幸太郎講師らの論文が 2019 年 11 月 19 日(現地時刻 18 日午前 5 時)に米国科学誌「*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 略称 *Proc Natl Acad Sci USA / PNAS*」に掲載されましたのでお知らせいたします。

研究成果のポイント

- ・細胞間接着を起点として核内受容体に至る新規のシグナル経路を同定した
- ・同シグナルは標的となる核内受容体のリン酸化を介して遺伝子発現を制御していた
- ・同シグナルは様々な生命現象に関与している可能性があり、創薬の標的としても期待される

論文発表の概要

タイトル：Cell adhesion signals regulate the nuclear receptor activity
(細胞接着シグナルは核内受容体の活性を制御する)

著者： 杉本 幸太郎、富川 直樹、柏木 惟人、遠藤 千尋、田中 敏、澤田 典均、渡部 哲也、東 智仁、千葉 英樹

公表雑誌： *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*

公表日： 2019 年 11 月 19 日

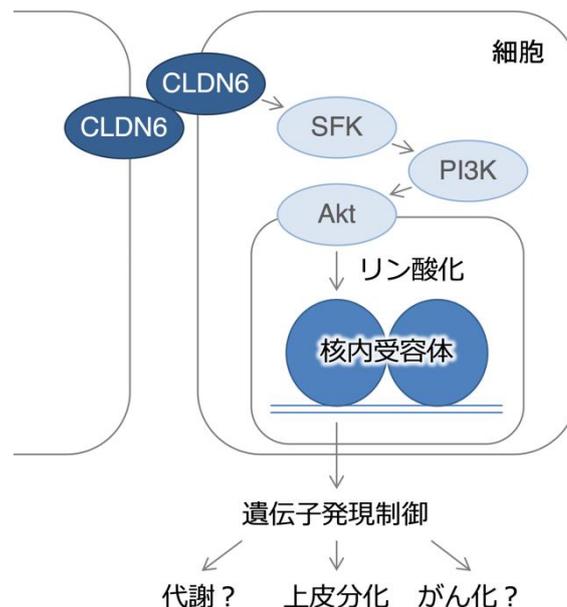
研究成果の概要

(1) 背景

我々の体を構成する細胞は基本的に全て同じ遺伝情報を持っていますが、臓器や細胞ごとに発現する遺伝子の種類や量を変えることで、それぞれ独特の機能や形態を維持しています。遺伝子発現の調節は転写因子と呼ばれる DNA に結合するタンパク質の一群が担っており、さらに転写因子の活性は細胞内外の様々なシグナルで制御されています。このシグナルにはビタミン A、ビタミン D、性ホルモン、成長ホルモンなどの血中に存在する様々な可溶性分子や、細胞と足場の接着(細胞-基質接着)、細胞と細胞の接着(細胞間接着)などがあると考えられます。そのうち可溶性分子による転写因子活性化の仕組みは比較的よく解明されていますが、細胞接着による活性化機構は大部分が未解明でした。

(2) 研究成果

同研究グループは以前、細胞間接着分子クローディン-6 が幹細胞を上皮細胞に分化させることを明らかにしましたが(Sugimoto et al., *PLoS ONE*, 2013)、その機能は転写因子のひとつであるレチノイン酸(ビタミン A)受容体による上皮分化誘導(Chiba et al., *J Cell Biol*, 1997)と類似していました。そこで「クローディン-6 がレチノイン酸受容体の活性化に関わっているのではないか」という仮説を立て研究を進めました。その結果、クローディン-6 による細胞間接着は Src ファミリーキナーゼ (SFK)/PI3 キナーゼ(PI3K)/Akt キナーゼを順次活性化し、活性化した Akt がレチノイン酸受容体をセリン・リン酸化して標的遺伝子の発現を調節することを突き止めました。このセリン残基はこれまで報告されていない新規のリン酸化部位で、核内受容体と呼ばれる転写因子の一群のうち 48 種類中 14 種類で保存されていました。さらに同研究グループは、これら 14 種類のうちエストロゲン受容体 α がクローディン-6 によってセリン・リン酸化されることを、乳癌細胞株を使って証明しました。以上により、細胞間接着分子クローディン-6 から SFK/PI3K/Akt を介して核内受容体に至るシグナル経路を同定しました。



(3) 今後への期待

この新規シグナル経路は細胞分化だけでなく、増殖・生存・吸収・代謝など生命にとって欠かせない様々な細胞機能、あるいはがんなどの病気に関与している可能性も示唆され、この経路を標的とした創薬などへの展開も期待されます。



[用語解説]

- (1) リン酸化：蛋白質を構成する 20 種類のアミノ酸のうち、セリン/スレオニン/チミンにはリン酸基が結合する。これをリン酸化と呼ぶ。蛋白質は一般的に特定のアミノ酸におけるリン酸化の有無によって活性型と非活性型が切り替えられている。
- (2) シグナル経路(シグナル伝達系)：細胞は変動する生体内外の環境に適応しなくてはならない。そのためには様々な刺激を受容し、それを遺伝子発現に反映する必要がある。この刺激の受容から遺伝子発現調節に至る一連の流れをシグナル経路(シグナル伝達系)と呼び、これに関与する蛋白質がシグナル分子である。シグナル伝達は上流のシグナル分子が下流のシグナル分子をリン酸化し、それがさらに下流のシグナル分子をリン酸化するといった、リン酸化のリレーによって達成される。
- (3) 細胞間接着分子：細胞と細胞を接着する一連の蛋白質。細胞同士を物理的に結合する糊としての役割のほか、細胞と細胞の隙間を通る物質の輸送や、各種シグナル伝達の中継点としてもはたらく。クロロデインの他に、カドヘリンやネクチンなどがある。
- (4) 転写因子：DNA と直接結合し、結合した領域の遺伝子発現を正または負に調節する一連の蛋白質。ヒトでは約 1,800 種類あると言われている。シグナル経路の終着点でもある。
- (5) 核内受容体：様々な脂溶性物質を結合することによって標的遺伝子の発現を調節する転写因子で、ヒトではビタミン A、ビタミン D、性ホルモン、甲状腺ホルモン、および副腎皮質ホルモンなどの受容体として 48 種類が知られている。

●お問い合わせ先

<研究に関すること>

公立大学法人福島県立医科大学医学部基礎病理学講座 講師 杉本 幸太郎

教授 千葉 英樹

電話：024-547-1169

E-mail：sugikota@fmu.ac.jp, hidchiba@fmu.ac.jp

<広報に関すること>

公立大学法人福島県立医科大学 医療研究推進課 課長 大野 竜一

電話：024-547-1794