

コラーゲンなどの細胞外微小環境が細胞の増殖や分化を調節する仕組みの解明

ヒトをはじめとする多細胞生物は、多くの細胞とコラーゲンなどの非細胞細成分(細胞外マトリックス)から成り立っています。細胞と細胞、細胞と細胞外マトリックスが結合、接着することで、細胞は自らの存在している環境を感知し、それに応じて運命(増殖するのか、自殺するのか、別の種類の細胞に変化するのか)を決定しています。単細胞真核生物である酵母にはこのような細胞接着装置はありません。すなわち、このような細胞接着による細胞外環境の感知があってはじめて生物は多細胞生物として生存することができているといえます。

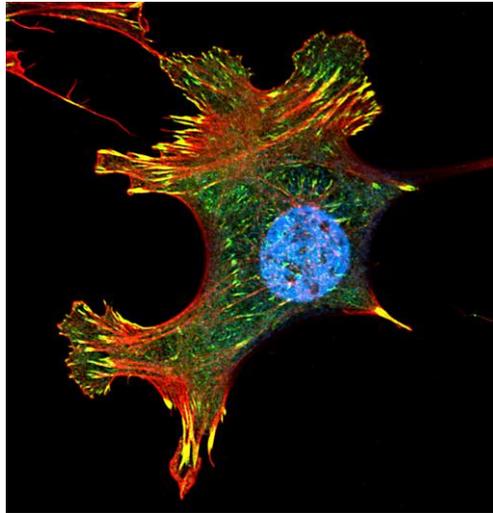


図1 繊維芽細胞の細胞接着部位(緑)とアクチン細胞骨格(赤)、核(青)の免疫染色写真

細胞外マトリックスの「硬さ」

最近、細胞に影響を与える細胞外環境として、細胞外マトリックスの「硬さ」が注目を集めています。例えば様々な細胞に分化できる間葉系幹細胞は、細胞外マトリックスが硬いと骨芽細胞に、軟らかいと脂肪細胞に分化しやすくなります。また、がん細胞は周りの組織を硬くするとともに、硬い細胞外マトリックスによりがん細胞の増殖や浸潤、転移が促進されることがわかっています。

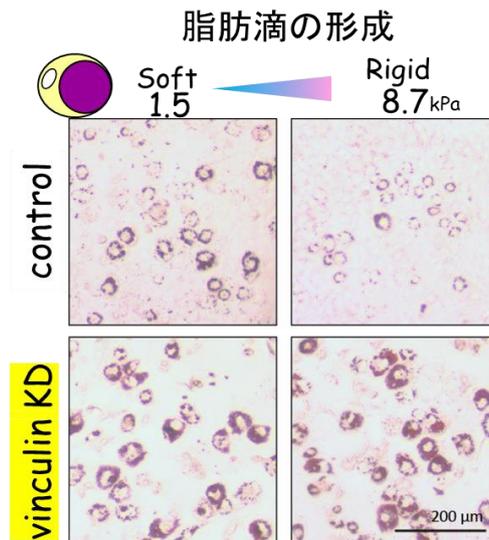


図2 培地成分が同じでも、細胞外マトリックスが軟らかいと脂肪細胞に分化しやすくなる。ビンキュリンの発現が抑制されると、硬さによる分化の差が見られなくなる

硬さを感知するメカノセンサー

私たちは細胞外マトリックスと細胞との接着装置である接着斑に局在するタンパク質ビンキュリン-ビネキシン α (Sorbs3)複合体が繊維芽細胞における細胞外基質の硬さを感知するメカノセンサーとして働き、硬さによる繊維芽細胞の遊走の調節に必要なこと(Hino et al. JCS 2019, Ichikawa et al. JCS 2017, Omachi, T. et al. PLOS One 2017, Yamashita, H. et al. JCS 2014)やビンキュリン-CAP(Sorbs1)複合体が間葉系幹細胞の硬さに応じた脂肪細胞分化の調節(図2)に必要なこと(Kuroda, M. et al. Sci Rep 2018, Kuroda, M. et al. JCS 2017)を示してきました。私たちは、現在これらのタンパク質が硬さを感知する仕組みとそれにより細胞の分化や遊走が調節される仕組みの解明を目指しています(図3)。

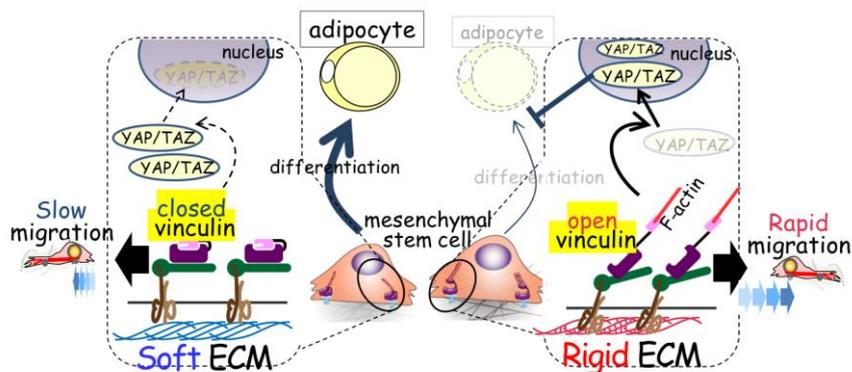


図3 ビンキュリンによる硬さの感知と脂肪細胞分化の調節のモデル

接着斑と細胞膜

接着斑は、1970年代から構成タンパク質の研究がすすめられ、2000年代以降には、単離した接着斑のプロテオームの研究などから、2000種類にもおよぶタンパク質がアドヒソームとして接着斑に局在しているとされています。これらのタンパク質が、「細胞が細胞外マトリックスと接着しているかどうか」や「細胞外マトリックスの硬さの違い」に応じて細胞内にシグナルを伝達しています。一方で、接着斑領域の細胞膜についてはほとんどわかっていません。私たちは、最近接着斑タンパク質ビンキュリンが、細胞外マトリックスの硬さや細胞内張力に応じて異なる細胞膜脂質環境に存在することを見出しました(Nagasato et al. BBB 2017)。このことから、接着斑のタンパク質だけでなく、細胞膜脂質も細胞機能の調節に重要であると考え、その仮説について検証しています。

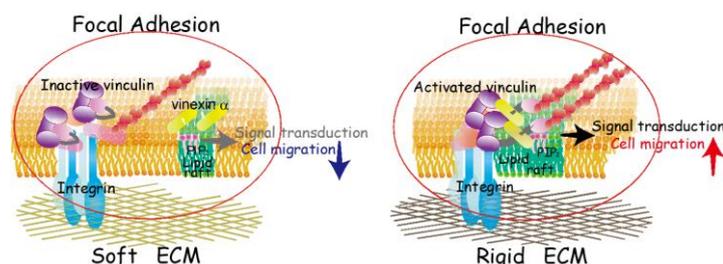


図4 接着斑タンパク質ビンキュリンは細胞外マトリックスの硬さによって異なる細胞膜脂質環境に存在する。

このような細胞接着が関与する細胞運命の決定、細胞外環境の感知システムの仕組みを解明し、その仕組みを利用して体に良い(がんの転移や脂肪細胞への分化を抑え、骨芽細胞への分化を促進する)食品の開発に役立てたいと考え、研究を進めています。