

# マトリックス細胞間蛋白質とインテグリンの病態における意義の解明と治療への応用

松井 裕 [ 北海道大学遺伝子病制御研究所マトリックスメディスン  
研究部門 / 特任准教授 ]

## 背景・目的

マトリックス細胞間蛋白質は、様々な病態において、免疫細胞や組織構成細胞などで発現が誘導され、急性期には細胞接着、遊走、増殖に働き、また慢性期には組織線維化、血管新生などに関与し、組織修復や再構築に重要な役割を持っていると考えられるが、それらの病態における個々の役割の相違、相互作用や協調効果など詳細は不明である。従来より我々は、マトリックス細胞間蛋白質としてのオステオポンチン( OPN )に着目し、その病態における役割の検討を行ってきた。その結果、様々な病態における炎症、線維化、組織再構築システムの中でOPNがkey playerとして重要であり、その中和抗体によるヒト難治性疾患の治療の可能性が示唆された。本研究は、これまでの研究結果を発展させ、OPNの受容体の一つである 9インテグリンと、OPN以外のマトリックス細胞間蛋白質の中でも特にテネイシン-C/X( TN-C/X )に注目し、心血管疾患における基礎的意義を検討し、治療への応用を目的とするものである。

## 内容・方法

### 1. 9インテグリン

9インテグリンはOPNの受容体のひとつであり、炎症性疾患などへの関与が示唆されているが、その機能、特に心血管疾患の病態における役割は不明であった。最近、当研究所分子免疫分野では抗マウス 9インテグリン中和抗体を作成することに成功した。この抗体を用いて、心血管疾患の組織再構築における 9インテグリンの働きを明らかにする。

### 2. TN-C/X

マトリックス細胞間蛋白質であるTN-C、TN-Xはいずれも、細胞接着、遊走、増殖に関与している。特に、MMP活性に対しては、TN-Cは正の、TN-Xは負の調節をすることが報告され、組織再構築に対する働きが異なる可能性が示唆されているが、その詳細は不明である。更にTN-Cは 9インテグリンのリガンドの一つであることが報告されている。TN-C、TN-X欠損マウスを用いて、心血管疾患の組織再構築におけるTN-C/Xの役割を明らかにする。

1、2共に心血管疾患としては、冠動脈結紮による心筋梗塞モデル、自然発症動脈硬化モデル、ワイヤー擦過による血管障害モデルなどを用いる。

## 結果・成果

### 1. 9インテグリン

マウスの心筋梗塞モデル、自然発症動脈硬化モデルなどにおける 9インテグリンの発現を免疫染色法、real-time PCR法などを用いて解析中である。また、様々な疾患モデルに中和抗体を投与してその治療効果を確認中である。

9インテグリンは、現在まで動物モデルで使用可能な抗体がなく、さらに欠損マウスは生後数日で致死になることから、その心血管疾患における働きは全く不明であった。本研究により、これらの病態において 9インテグリンが役割を持っていることが明らかになれば、新たな治療法につながる可能性があると考えられる。更に、OPNは規則これらの病態において重要であることが示されているが、その機序として、OPN- 9インテグリンの相互作用が関係しているかどうかという点も重要な検討課題である。この点に対しても、OPN欠損マウスやOPN中和抗体などを用いることにより明らかにすることが可能であると考えられる。

### 2. TN-C/X

マウス心筋梗塞モデルにおける心臓のTN-C/Xの発現をウエスタンブロッティング法により解析した。その結果、TN-CはOPN同様正常心では発現を認めないが心筋梗塞発症後経時的にその発現が亢進するのに対し、TN-Xは正常心で発現を認めるがその発現は発症後もほとんど変わらず、これら発現パターンの相違からその病態における役割も異なる可能性が示唆された。現在、TN-C、TN-X欠損マウスで様々な疾患モデルを作成し、その疾患に対する直接的な役割を確認中である。近年、OPNやTNを含むマトリックス細胞間蛋白質は、インテグリンとの相互作用を介し、細胞の接着、増殖、運動などに深く関与していることが明らかとなってきたが、それらの病態における個々の役割の相違、相互作用や協調効果など詳細は不明である。更に、TN-Cは心臓の修復過程に関与していることが示唆されるがその直接的な役割は不明であり、またTN-Xは遺伝的疾患Ehlers-Danlos syndromeの原因遺伝子の一つと考えられているが、心血管疾患における役割はほとんど不明である。OPN欠損マウスとの比較によりこれらの分子の個々の役割を明らかにすることが可能であり、更には、ダブル欠損マウスを作成することで各分子の相互作用や協調効果を検討することも可能であると考えられる。

## 今後の展望

以上の研究を通じて、9インテグリン、TN-C/X、OPNなどマトリックス細胞間蛋白質の組織再構築における個々の役割のみならず、分子間相互作用や協調効果、更には病態としての組織再構築の機序を明らかにしたいと考えている。更に、欠損マウスまたは中和抗体のマウスに対する治療効果の検討から、病態に強く関与していると考えられる分子に関しては、標的分子の抗ヒト中和抗体作成も考慮したいと考えている。抗体医薬は、病態及び分子特異的な効果が期待できる副作用の少ない治療法として期待される分野であり、ヒト難治性疾患の治療に応用できる可能性を秘めている。