

接着分子シグナルを利用した皮膚老化防止の新戦略

的 崎 尚

群馬大学生体調節研究所

【目的・背景】

私共は、SH2 ドメインを有しているチロシンホスファターゼ SHP-2 が、増殖因子と細胞接着の両方のシグナル経路の下流に位置し、2つの異なる低分子量 G 蛋白質 Ras と Rho を制御する多機能なシグナル分子であることを明らかにしており、その結合基質として受容体型の蛋白質 SHPS-1 を見い出している。私共は、最近、SHPS-1 がその細胞外領域の生理的なりガンドである受容体型の分子 CD47 と相互作用することにより新しい細胞間シグナル伝達系 (CD47-SHPS-1 系) を形成していることを明らかにしつつある。SHPS-1 は、その細胞外領域に3つの免疫グロブリン様構造をもち、さらにリン酸化を受ける複数のチロシン残基を細胞内領域にもつ蛋白質である。一方、CD47 は、細胞接着分子であるインテグリンに関連する分子として同定され、組織普遍的に発現する5回細胞膜貫通型の蛋白質である。SHPS-1 と CD47 は相互作用することにより双方向性にシグナルを伝えると考えている。そこで本研究では、将来皮膚の再生や老化の防止につながる手法や薬剤の開発の端緒を得ることを目的として、細胞接着や細胞運動の制御における CD47-SHPS-1 系による機能を分子レベルでさらに詳細に検討しようと試みた。

【結果・考察】

CD47-SHPS-1 系による細胞運動の制御機構を詳細に解析するために、SHPS-1 を発現する種々の培養細胞の運動能を解析できるシステムを構築した。特に、SHPS-1 を発現するヒト悪性黒色腫細胞をモデル細胞として用い、この系における CD47 と SHPS-1 の相互作用による細胞運動への影響を検討した。悪性黒色腫細胞に SHPS-1 抗体あるいは CD47-Fc を作用させると、細胞運動の抑制が観察された。この効果は、2次抗体の添加によりさらに増強された。すなわち、SHPS-1 抗体あるいは CD47-Fc による細胞運動の抑制は、細胞表面上の SHPS-1 の ligation によるものと考えられた。SHPS-1 抗体あるいは CD47-Fc による細胞運動の抑制は、SHPS-1 を外来性に発現させた CHO 細胞においても認められ、この効果は SHP-2 を結合しないタイプの変異型 SHPS-1 発現 CHO 細胞では観察されなかった。さらに、SHPS-1 抗体あるいは CD47-Fc 処理により、SHPS-1 が脱リン酸化され、SHP-2 との結合が解除されること、Rho の活性化が起こることを明らかにした。SHPS-1 抗体あるいは CD47-Fc による細胞運動の抑制が Rho の下流分子である ROCK の阻害剤により部分的に解除されたことから、CD47-SHPS-1 系による細胞運動抑制機構には Rho の活性調節を含むと考えられた。

本研究では CD47-SHPS-1 系が、普遍的な細胞運動の負の制御に関与していることを明らかにした。すなわち、CD47-SHPS-1 系はこれらの分子を各々発現する細胞同士の接触により双方向

性に細胞運動を抑制すると想定され、CD47-SHPS-1 系が接触障害の分子機構に関わっている可能性が高い。この結果から、例えば CD47-SHPS-1 系のがんにおける異常が、浸潤・転移の分子機構に關与する可能性が考えられる。皮膚においては、メラノサイト以外にケラチノサイトにも SHPS-1 の発現が観察される。CD47 は、かなり普遍的に発現しており、CD47-SHPS-1 系が皮膚を構成する細胞群の増殖、接着、運動の制御に重要な役割を果たしていることが想定される。最近、T 細胞上の CD47 が、樹状細胞上の SHPS-1 と相互作用することにより互いの細胞機能を負に調節することも報告されている。皮膚のランゲルハンス細胞には SHPS-1 の高い発現があることから、今後これらの点につき詳細な検討を行う予定である。