

2005年（第21回）日本国際賞受賞者 2005 (21st) Japan Prize Laureate



竹市 雅俊博士（日本）

独立行政法人理化学研究所
発生・再生科学総合研究センター長
1943年生れ

Dr. Takeichi, Masatoshi (Japan)

Director, RIKEN Center for Developmental Biology
Born in 1943

細胞はどのように集まるか —動物の体作りの基礎過程—

生物の世界には大きく分けて単細胞生物、多細胞生物がいる。前者はバクテリアや酵母、原生動物など、後者は、目に見える生物のほとんどがそうである。単細胞生物は、細胞一個が独立した生命体で、生存する上で集まる必然性をもたない。多細胞生物の場合には、一つの個体は、沢山の細胞が集まってできている。個々の細胞は体の部品に過ぎず、独立した生命体を築くことはできない。細胞は様々な種類に別れ役割分担をしており、それらの集まり全体として、はじめて個体としての機能を果たすことができる。

単細胞生物と多細胞生物とを分けるしくみとは何であろうか？まずは、細胞が互にくっつくことができるかどうかの違いの基本であろう。同じ多細胞生物といっても、植物と動物とでは、体のできかたが大きく違うので、ここでは動物の場合だけを考える。多細胞動物の細胞には、互いがくっつき合うという性質が本来的に備わっている。たとえば、色々な方法で、体の細胞を生きたまま、ばらばらにすることができるが、このような細胞を培養すると、お互いがくっつき合い、自然に多細胞状態に戻ってしまう。さらなる驚きは、細胞がくっつく時、相手を見分けるという能力である。たとえば、軟

骨の細胞と表皮の細胞を取りだし、人工的に混合しても、軟骨細胞は軟骨細胞どうし、表皮細胞は表皮細胞どうしというように、本来の相手とだけ集まり、元と同じ細胞の集団を再現しようとする。つまり、細胞というものの、複雑な組織構造を自ら作り上げることができるのである。このような性質は、たとえば、私達が体に傷を負っても、周辺の細胞が集まって傷を修復し、元の組織を再現するというような場面で、最大限生かされているはずである。

私は、動物の細胞が、どのような分子を使って互にくっつき合い、この時、どのように相手を見分けるのかという上記の問題に興味を持ち、その研究に取り組んできた。1970年代まで、多くの優れた研究者がこの問題に関心をもち、さまざまな仮説が提唱され、盛んに論争されたが、謎は解けていなかった。私はふとした切掛けから、細胞の接着とは複合的なしくみが入り組んだもので、全体を眺めていてもとっつきようがないが、個々のしくみを分解して取り組めば謎が解きやすいことに気がついた。

細胞がくっつくといっても2種類の現象がある。細胞はお互いどうしくっつき合うと同時に、

細胞以外のものにもくっつく。後者は、細胞と細胞の空間を埋めている細胞外マトリックスと総称される物質で、細胞を培養すると、ガラスやプラスチック製の培養皿にくっついて増えるが、この接着現象に相当する。つまり、細胞-細胞の接着、細胞-細胞外マトリックスとの接着という2種類である。私は、この2つのタイプの接着が、違うしくみに依存するらしいことを、「二価陽イオン依存性」の違いという観点から気がついた。体液には、カルシウムイオンとマグネシウムイオンという二価陽イオンが大量に含まれる。細胞-細胞外マトリックス接着のためにはマグネシウム、細胞-細胞の接着にはカルシウムが大切であることを観察したのである。両者で、違うしくみが関与することが想像されよう。私は、その後、細胞-細胞接着の研究だけを進めるが、前者のマグネシウムが関与する接着現象は、インテグリンの作用によるものであることが後に明らかにされる。

次に、細胞-細胞接着のしくみそのものが、さらに分解できた。カルシウムを必要とする機構（カルシウム依存機構）と、必要としない機構（カルシウム非依存機構）である。それぞれを別々に研究していけば、細胞の接着のしくみの本質に迫ることができると確信できた。そして、それぞれの機構の中心となって働く分子を探し求め、どちらの場合も、細胞表面に存在するタンパク質が関与することが分かった。どちらが働いても、細胞はお互いにくっつき合い集まる。ところが、その2つの間には本質的な違いがあった。カルシウム依存機構が働くためには、細胞の生理的活性が必要らしい。たとえば、低温ではまったく働かない。一方、カルシウム非依存機構は、細胞の生理活性とは無関係にはたらく。純粋な分子間反応らしい。私は、この2つを見比べながら、カルシウム依存機構の方が細胞の活動にとってより重要な役割をもつであろうと判断し、その研究を深めることにした。

カルシウム依存機構を担うタンパク質がカド

ヘリンである。細胞の表面膜を貫通して、細胞の外に顔を出し、別の細胞のカドヘリンと結合する。その結果、細胞がくっつく。さまざまな実験により、カドヘリンが細胞間接着のために、なくてはならないことが証明できた。さらにおもしろいことに、カドヘリンには何種類もの違ったタイプが存在し、それぞれが、異なる細胞で働いていることがわかった。たとえば、E-カドヘリンというカドヘリンのタイプは上皮と呼ばれる細胞で、N-カドヘリンというタイプは神経細胞で使われている。しかも、これらの違ったカドヘリンを持つ細胞は、同じカドヘリンを持つ細胞としかくっつかないのである。この発見は、違った種類の細胞を混ぜても、それぞれが正しい相手を見つけてくっつくという現象について、そのしくみの少なくとも一部を担うものと考えられよう。その後、多くの研究者により、何十種類ものカドヘリンまたは類似分子の存在が明らかにされた。複雑な動物の体を作るためには、多種類のカドヘリンが必要なようである。カドヘリンは最初、脊椎動物で発見されたが、現在では、あらゆる多細胞動物が持っていると考えられている。

研究が進むにつれ、カルシウム依存接着機構-すなわちカドヘリンが働く機構が、どうして細胞の生理的活動を必要とするかについてもわかってきた。カドヘリンは、細胞の内側にあるカテニンというタンパク質と結合しており、このカテニンは、アクチンなどの収縮タンパク質と関係をもっている。カドヘリンの働きにとって、どうやらこの収縮タンパク質の働きが必要らしく、後者は生理的エネルギーを必要とするシステムだから、細胞接着そのものが生理的エネルギーに依存するものであってもおかしくない。細胞の接着とは、たんなる糊付けのようなものではなく、「生きた」現象であるといっよい。細胞は、この、いわば接着装置という機械を目的に応じて使い分け、ある時には相手としっかり安定にくっつき、別の時には、細胞の間に隙間を開けたり、極端な場合には離れて

しまうこともあり得る。このような問題は現在
研究中の段階にあるが、とくに、癌の転移など
には深く関わることもかもしれない。つまり、も
し癌細胞でカドヘリンの装置がおかしくなれ
ば、細胞どうしの接着が破れ、浸潤を促進する
可能性が高い。実際、癌細胞のカドヘリンを研
究すると、様々な異常が見つかるのである。継
続すべき重要な研究課題である。

最近、カドヘリンは、神経細胞と神経細胞と
の連結の場であるシナプスの機能にとっても大
切であることが分かってきた。カドヘリンの活
動を抑えた動物は、種々の神経活動異常を引き
起こす。神経疾患は、人類がまだまだ克服でき
ない重要な問題である。今後の研究の発展が、
神経や精神の病気の原因解明の一助になること
も期待している。

2005年（第21回）日本国際賞受賞者 2005 (21st) Japan Prize Laureate



エルキ・ルースラーティ博士（アメリカ合衆国）

バーナム研究所教授
1940年生れ

Dr. Erkki Ruoslahti (United States of America)

Distinguished Professor, The Burnham Institute
Born in 1940

インテグリン結合 RGD ペプチドから血管ホーミング ペプチドまで

今回の日本国際賞は、RGD 細胞接着配列の発見、また細胞外マトリックスタンパク質中のこの配列を認識する、細胞表面の受容体の発見に対するものです。RGD にまつわる話はそもそも、私がカリフォルニア工科大学で博士研究員をしていた1968～70年にさかのぼります。同大学では、発生と組織構造の維持過程で細胞の位置を誘導する、ジップコードのような認識システムの存在を仮定する研究者がいました。私は当時すでに癌に関心を持っており、もし細胞の動きや位置を誘導する認識システムが存在するならば、癌細胞にはその異常が見られるはずだと考えました。癌細胞は位置に関する規則に従わないからです。自分の研究室を持ったならこのことを研究しようと私は決心しました。

後にヘルシンキ大学ウィルス学教室の主任教授となった Antti Vaheri 博士とともに、私は細胞認識を媒介すると思われる細胞表面のタンパク質を分離する実験を行いました。その結果、正常な線維芽細胞の表面には存在するが、レトロウイルスにより形質変換させた線維芽細胞には存在しないタンパク質を発見しました。私たちはまた早い段階で、このタンパク質が通常のプラズマ中存在することも発見しました。Vaheri

博士の共同研究者となった Deane Mosher 博士とともに、私たちは後にこのタンパク質をフィブロネクチンと名づけました。フィブロネクチンの発見を主張したのは私たちだけではなく、その正体が明らかになるにつれ、他の研究室にも権利があることが分かりました。

私たちはその後何年か、正常細胞と悪性細胞におけるフィブロネクチンの特性を調べ、1977年、Eva Engvall 博士と私はフィブロネクチンが変性コラーゲン（ゼラチン）と結合することを発見しました。この発見により、ほぼ無限量のフィブロネクチンをプラズマから分離できるようになったのです。これをもとに私たちはフィブロネクチンの活性領域を研究し、すぐに細胞接着領域に着目しました。才気あふれる博士研究員の Michael Pierschbacher が研究室に加わったことで、この研究は大きく加速しました。彼がつくったモノクローナル抗体を使って、細胞接着を促す、フィブロネクチンの小さな断片を分離することができました。この断片は配列を決定すると108アミノ酸から出来ていることが分かりました。次にこの配列をカバーする合成ペプチドをテストし、ペプチドを徐々に短くすることで活性テトラペプチドにたどり着きました。また、1番

目の(C末端の)アミノ酸は変えることができ、主配列をアルギニン-グリシン-アスパラギン酸というトリペプチド(RGD)と決定しました。以降、このペプチドはショウジョウバエからヒトにいたるまで幅広い種の細胞接着の重要な認識配列の一つであることが示されています。

私たちは、フィブリノゲンとコラーゲンがRGD依存性の細胞接着タンパク質として機能しうるのではないかと、またウイルスがフィブロネクチンをまねて哺乳類細胞に結合するのではないかと提起しました。またRGDペプチドが、血小板凝集、悪性細胞の侵襲・転移など、接着依存性の生理的・病理的プロセスの阻止に有効であると予想しました。こうした予測は正しかったことが後に判明します。

当時、私たちはRGD配列を発見しましたが、フィブロネクチンとの結合を仲介する細胞受容体やその他の接着タンパク質は特定されていませんでした。私の研究室の博士研究員だったオーストリア出身のRobert Pytelaは、フィブロネクチンの細胞接着箇所からRGDペプチドを取り出し、フィブロネクチン受容体とビトロネクチン受容体という2つのRGD結合受容体を単離することに成功しました。これらの受容体はインテグリンとして知られる受容体ファミリーの最初の構成員となりました。

フィブロネクチン受容体とビトロネクチン受容体は異なるタンパク質リガンドを認識しましたが、それぞれのケースで認識はRGD配列に基づいていました。この発見は非常に興味深いと思われました。これはまさに私が1970年に探し始めたもの、すなわち免疫系の認識に似た細胞表面の認識システムです。15年かかりましたがミッションは達成され、私たちはサイエンス誌に一連の顛末をまとめた、良く引用されることになった総説を書きました(Ruoslahti and Pierschbacher, 1987)。

RGDとRGDのパラダイムは疾病治療薬を生

み出しました。さまざまなRGD依存性インテグリンを比較することによって、私たちはRGDペプチドが特定のRGD依存性インテグリンに選択的に働くようデザインできることを示しました(Pierschbacher and Ruoslahti, 1987)。他のインテグリンはRGDに関連した配列のペプチドによって同様に抑制されます(とくにアスパラギン酸残基はさまざまなインテグリンリガンドに共有されます)。実際、製薬会社は、私たちの当初のRGDペプチドよりはるかに効き目があり、特定のインテグリンに特異性の高いRGDタイプの化合物を開発しています。血小板凝集を抑制する変形RGDペプチドやRGDペプチド模倣薬は、血管形成後の再狭窄の予防薬として販売されています。 $\alpha 4 \beta 1$ インテグリンを抑制する化合物は炎症反応の抑制に利用され、 $\alpha v \beta 3$ インテグリンの抑制剤は抗血管新生剤として期待されます。その他にも新たな応用例が出現しそうです。

私はフィブロネクチンやRGDに私を導いた同じパラダイム、すなわち、細胞はいかにして体内でしかるべき位置を見つけるのか、転移する悪性細胞はどこが異常なのかに基づいて研究を続けています。私たちは個々のインテグリンに対するRGDペプチドを同定するために、ファージ上のペプチドライブラリーを利用していました。そこでふと、生きたネズミにファージライブラリーを適用して、腫瘍の転移に関与する可能性のある血管の特異性を検出できないかと考えました。予想は当たり、私たちが分析した組織はその脈管構造上に特定の目印を持っていることが分かりました。そして私たちは肺の脈管構造に結合して転移に関与する腫瘍分子であるmetadherinを同定しました。また、生体内ファージスクリーニング法を用いて、腫瘍を狙い撃ちするペプチドを分離するとともに、このペプチドに医薬品や医薬品様の分子を結合させると医薬品の効用が増し、副作用が減ることを示しました。RGD配列とインテグリンはすでに臨床医学に影響を及ぼしています。こうした新しいペプチドやその血管受容体も疾病治療に役立つことを望んでいます。