

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うよい。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。