

B37 インテグリン機能調節を介した足場依存性増殖・生/死の制御

○齋藤陽平, 山城舞, 関諭隆, 深井文雄
(東京理科大学大学院薬学研究科薬学専攻)

【目的】

正常細胞の増殖、生/死は、細胞外マトリクス (ECM) への接着によって拘束されており、ECM から脱着すると細胞は増殖休止期に入るか死に至る。細胞の ECM への接着は主にインテグリンによって規定されていることから、この「足場拘束性」の細胞機能調節においては、インテグリンが中心的な役割を果たしていると考えられる。私達は、インテグリンの接着基質である細胞外マトリクス自身の内部にインテグリンの活性化を正/負にコントロールする機能部位が存在することを明らかにし、その機能部位を含むインテグリン機能抑制性 (FNIII14) 及び促進性 (TNIII) ペプチドを用いることにより、細胞の増殖と生/死の足場拘束性制御の分子機構解明を目指して研究を進めている。

【方法】

マウス線維芽細胞 NIH/3T3 を FN 基質上に接着・伸展させた後、ペプチドと共に培養した。細胞増殖及び生/死の観察には、MTT Assay 法を用い、細胞内シグナルは Western blot 法を用いてそれぞれ解析した。

【結果】

TNIII と FNIII14 によって NIH/3T3 のインテグリン $\alpha_5\beta_1$ 活性を上昇あるいは低下させると、MAP キナーゼ (Erk1/2) の活性化調節を介して PDGF 依存性の細胞増殖が顕著に促進あるいは抑制されることが明らかとなった。一方 PDGF 非存在下では、NIH/3T3 はカスパーゼ阻害剤 (z-VAD) 感受性の細胞死を引き起こしたが、この細胞死を TNIII は抑制、FNIII14 は促進することも示された。

【結論】

インテグリンを介した ECM 情報は、接着-脱着という不連続なシグナルとしてではなく、インテグリンの活性強度に応じて変化する量的シグナルとして MAP キナーゼの活性化と制御し、細胞の増殖、生/死をコントロールしていることが明らかとなった。

Regulation of the anchorage-dependent cell growth and survival through integrin modulation.

Yohei Saito, Mai Yamashiro, Yutaka Seki and Fumio Fukai
(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science)

B38 テネシンC 分子由来のインテグリン機能調節性ペプチドによる悪性腫瘍細胞のプログラム細胞死誘導

○三浦将吾, 今関寿恵, 深井文雄
(東京理科大学大学院 薬学研究科)

【目的】 正常細胞の生存・増殖には、増殖因子とその受容体の結合に基づくシグナルのみならず、細胞外マトリクス (ECM)への接着受容体インテグリンを介した接着シグナルの両者が必要であることが知られており、『足場依存性』の生存・増殖と呼ばれている。当研究室において、機能性 ECM タンパクとして知られる tenascin-C(TN) および fibronectin(FN)由来のペプチド TNIII および FNIII14 は、インテグリン活性化をそれぞれ正・負に調節することにより細胞の増殖、分化、生/死に多大な影響を及ぼすことが明らかとなっている。今回、TNIII, FNIII14 によってインテグリンシグナルを正・負にコントロールしたとき、『足場依存性』の低下した悪性腫瘍細胞の生存・増殖にどのような影響が見られるか解析した。

【方法・結果・考察】 ペプチド TNIII によってインテグリンを活性化させたときの増殖に対する影響を、MTT 法を用いて検討した。正常線維芽細胞では増殖が促進されたが、線維肉腫細胞では、ペプチド TNIII によってインテグリンを活性化させ、強制的に足場に拘束することにより増殖が抑制された。この増殖抑制は、広域カスパーゼ阻害剤 z-VAD.fmk と自食変性死(オートファジー)を抑制する 3-methyladenine の併用によりコントロールレベルにまで回復したことから、アポトーシスと自食変性死という 2 つの異なる自殺機構に起因するものであると考えられた。さらに、これらの細胞死のうち、少なくともアポトーシスは、MAP キナーゼカスケードの Erk1/2 の活性化低下によるものであることが示された。また、このペプチド TNIII は、マウス皮下での腫瘍形成も抑制した。

Induction of programmed cell death in malignant cells by modulating integrin function with peptide derived from tenascin-C.

Miura, S., Imazeki, H., and Fukai, F.

(Faculty of pharmaceutical sciences, Tokyo University of Science)