

第 部 細胞の作る社会

19 細胞結合,細胞接着,細胞外マトリックス

3. 細胞外マトリックス(後半)

4. インテグリン

3. 細胞外マトリックス *extracellular matrix ECM*

0) *ECM*

|            |                              |                            |   |     |                              |                      |         |                       |                            |                      |                  |                             |         |
|------------|------------------------------|----------------------------|---|-----|------------------------------|----------------------|---------|-----------------------|----------------------------|----------------------|------------------|-----------------------------|---------|
| <i>ECM</i> | 細胞成分                         | 線維芽細胞 <i>fibroblast</i>    | マトリックス巨大分子を分泌   |     |                              |                      |         |                       |                            |                      |                  |                             |         |
|            |                              | 巨大分子                       | <table border="0"> <tr> <td>多糖類</td> <td>プロテオグリカン <i>proteoglycan</i></td> <td>圧縮に対応<br/>物質(リンパ液)の拡散</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">繊維状タンパク</td> <td>コラーゲン <i>collagen</i></td> <td>張力 <i>tensile strength</i></td> </tr> <tr> <td>エラスチン <i>elastin</i></td> <td>弾性 <i>recoil</i></td> </tr> <tr> <td>フィブロネクチン <i>fibronectin</i></td> <td>アクチンと連携</td> </tr> <tr> <td>ラミニン <i>laminin</i></td> <td>ラミニン層つくる</td> </tr> </table> | 多糖類 | プロテオグリカン <i>proteoglycan</i> | 圧縮に対応<br>物質(リンパ液)の拡散 | 繊維状タンパク | コラーゲン <i>collagen</i> | 張力 <i>tensile strength</i> | エラスチン <i>elastin</i> | 弾性 <i>recoil</i> | フィブロネクチン <i>fibronectin</i> | アクチンと連携 |
| 多糖類        | プロテオグリカン <i>proteoglycan</i> | 圧縮に対応<br>物質(リンパ液)の拡散       |   |     |                              |                      |         |                       |                            |                      |                  |                             |         |
| 繊維状タンパク    | コラーゲン <i>collagen</i>        | 張力 <i>tensile strength</i> |   |     |                              |                      |         |                       |                            |                      |                  |                             |         |
|            | エラスチン <i>elastin</i>         | 弾性 <i>recoil</i>           |   |     |                              |                      |         |                       |                            |                      |                  |                             |         |
|            | フィブロネクチン <i>fibronectin</i>  | アクチンと連携                    |   |     |                              |                      |         |                       |                            |                      |                  |                             |         |
|            | ラミニン <i>laminin</i>          | ラミニン層つくる                   |   |     |                              |                      |         |                       |                            |                      |                  |                             |         |

1) エラスチン *elastin*

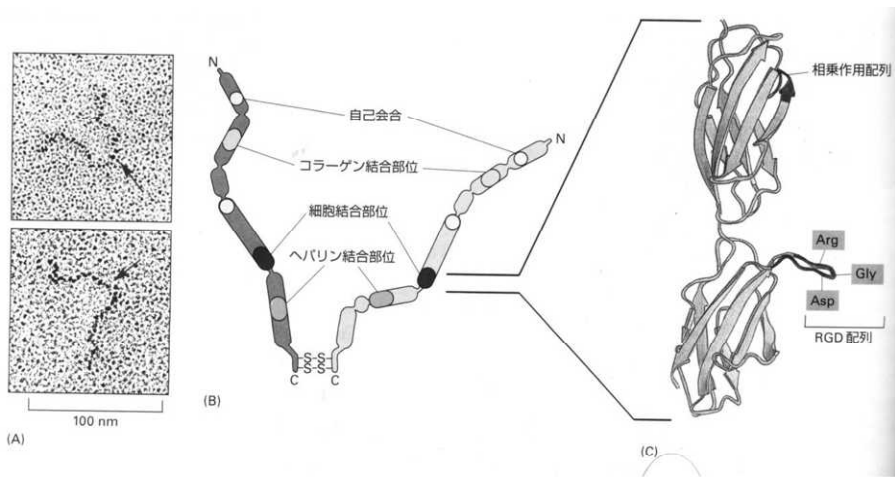
組織には、強さと弾性の両方が必要であり、強さを担うのが コラーゲン、弾性 *recoil* (伸びた後戻る) を担うのが [ エラスチン *elastin* ] などの [ 弾性繊維 *elastic fiber* ] である。  
動脈の *ECM* に多い。

2) フィブロネクチン *fibronectin*

1 タンパク構造

細胞外マトリックスには非コラーゲンタンパクもあり、これらのタンパクが マトリックス巨大分子 や 細胞表面受容体 への特異的な結合部位となる。

最もよくわかっているのが フィブロネクチン *fibronectin* であり、二量体をしている。



**Fig. 19-53** フィブロネクチン二量体の構造  
 (A)白金でシャドウイングした個々のフィブロネクチン二量体分子の電子顕微鏡写真。赤い印はC末端を示す。(B)2つのポリペプチド鎖が類似しているが同一ではなく(同じ遺伝子からコードされるが、mRNAのスプライシングが異なる)末端近くで2つのジスルフィド結合によって結合している。各鎖は約2500個のアミノ酸から成り、自由に曲がる5個か6個のドメインが連続している。個々のドメインは特定の分子または細胞に結合する。図中には5つのドメインの位置を示してあるが、ほかにも結合領域が知られている。(C)X線結晶解析で明らかにされたIII型フィブロネクチンリピートの三次元構造。III型リピートはフィブロネクチンにみられる繰り返し単位のおもな型である。図中の赤で示すArg-Gly-Asp(RGD)と“相乗作用”配列がおもな細胞結合部位をなす(Bの青色部)。(A; J. Engel et al., *J. Mol. Biol.* 150:97-120, 1991より。© Academic Press。C; Daniel J. Leahy, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 13:363-393, 1997より。© Annual Reviews)

各サブユニットの中に、他の巨大分子と結合する領域があり、例えば III型フィブロネクチンリピートとよばれる部位は、インテグリンと結合する。  
 III型フィブロネクチンリピートの一つに細胞と結合する領域があり、[ RGD 配列 (Arg-Gly-Asp) ] という。これはフィブロネクチンの他の領域と競合し、真っ先に細胞の [インテグリン] と結合する。RGD 配列は様々な ECM タンパク質にあり、フィブリノーゲン fibrinogen の RGD 配列は血液凝固 coagulation に関係する。これを利用し、フィブリノーゲン様の RGD 配列を持つペプチドが抗凝固薬 anti-coagulant として開発されている。

## 2 多型

フィブネクチンにはいろいろな種類があり、血漿フィブネクチン plasma fibronectin、フィブネクチン原繊維 fibronectin fibril などがある。

血漿フィブネクチン plasma fibronectin は水溶性で、血液中を循環し、血液凝固や創傷治癒などに働く。

その他のフィブネクチン分子は不溶性で、重合して [ フィブネクチン原繊維 fibronectin fibril ] を作って細胞表面に集合し、ECM に沈着する。

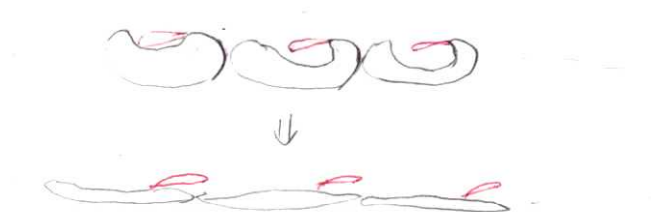
フィブネクチン原繊維 と インテグリン は 原繊維接着 という部位で結合する。

## 3 アクチンフィラメントとフィブネクチン原繊維

細胞内アクチンフィラメントが分泌フィブネクチン分子の原繊維への重合を促し、原繊維の走行とアクチンフィラメントの走行は平行になる。

これらの相互作用は膜貫通接着タンパクの [ インテグリン ] が仲介する。

アクチンがフィブネクチンを引っ張ることでフィブネクチンが伸び、隠れていた結合部位が現れ、重合が進む。



3) 基底膜 *basal lamina*

基底膜 *basal lamina* は上皮細胞, 筋細胞, シュワン細胞の周囲などにある. これらの場所では細胞と結合組織とを分け, 細胞の極性を決定している.

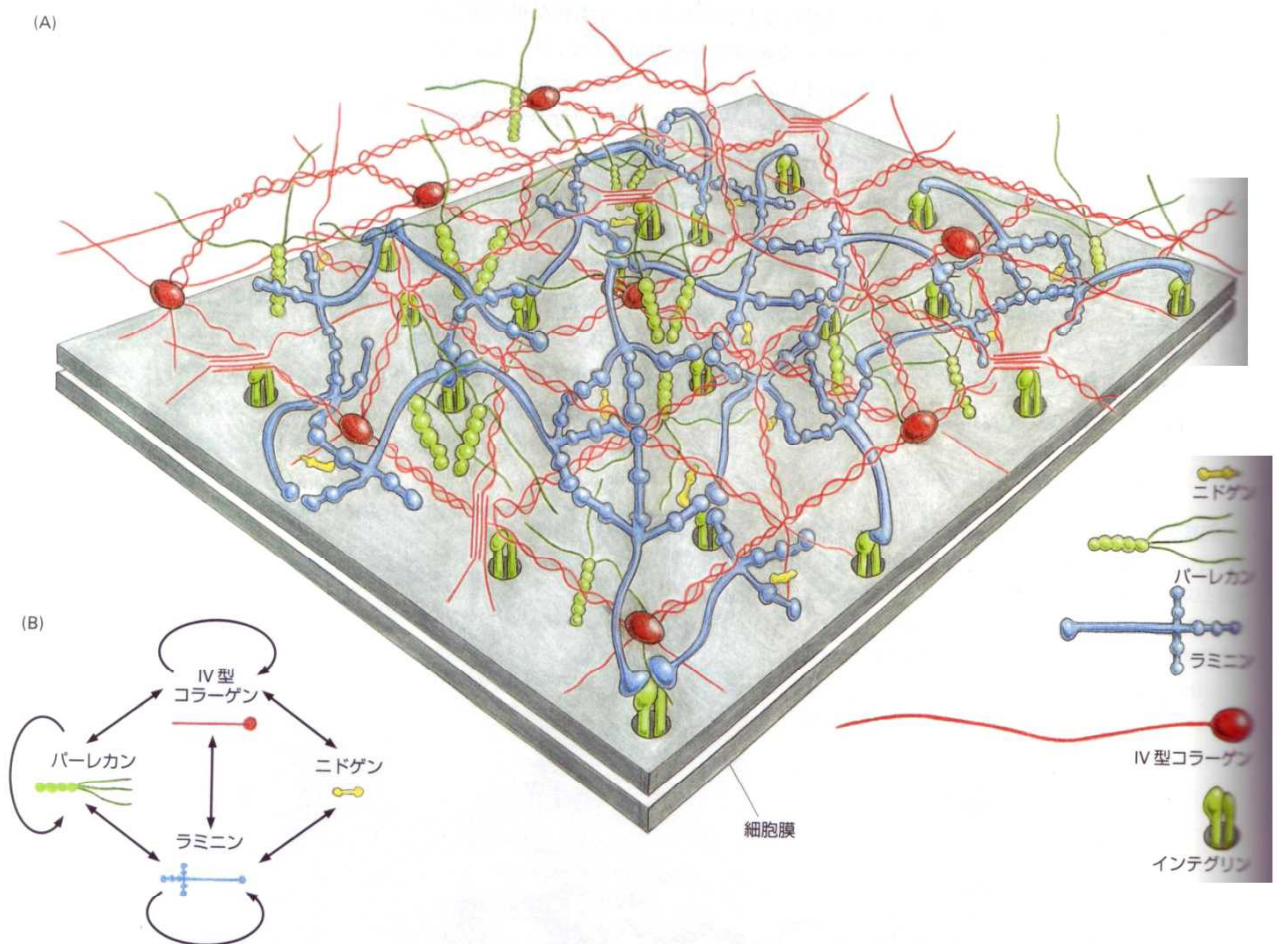
また, 腎糸球体では選択フィルターとして機能している.

基底膜の大部分は, その上にある細胞が合成したもので, Ⅳ型コラーゲン, ヒアルロン硫酸, ラミニン等からなる.

[ラミニン *laminin*] は, , の十字型をした三量体で, 他の基底膜構成成分と結合する部位もある.

ラミニン同士は重合し, コラーゲン同様層を作る.

ラミニン層, Ⅳ型コラーゲン層にたいする細胞表面受容体は インテグリン が多い



**Fig. 19-58** 基底膜の分子構造モデル。(A)の基底膜は、(B)に示すⅣ型コラーゲン、ラミニン、ニドゲンなどのタンパク質とプロテオグリカンのパーレカンとの間の特異的相互作用によって作られる。(B)の矢印は、直接結合できる分子の組を示す。Ⅳ型コラーゲンとラミニンにはさまざまなイソ型があり、それぞれの分布は組織ごとに異なる。細胞膜の膜貫通ラミニン受容体(インテグリンとジストログリカン)がこの基底膜の組織的集合に働いているらしい。ここではインテグリンのみを示してある。(H. Colognato and P.D. Yurchenco, *Dev. Dynamics* 218:213-234, 2000に基づく)

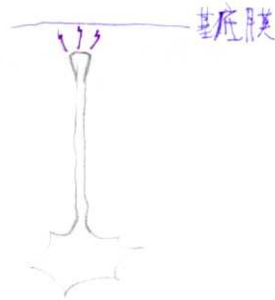
基底膜は、細胞移動の選択的障壁としても働く。

例えば、皮膚では上皮と線維芽細胞が接触するのを妨げるが、マクロファージ、axonなどは通過できる。

また、上皮、筋細胞が損傷を受けると、基底膜を足がかりに再生がおこる。

神経筋接合部 *neuro-muscular junction end-plate* は基底膜の重要性を最も示す。

neuronと筋細胞を分断すると共に、神経、筋を破壊しても残り、後に再生してきたaxonが伸びる目印となる。



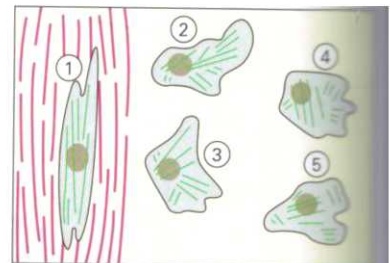
#### 4) ガン細胞とECM

ガン細胞は正常細胞よりフィブリンの生産量が少ない。

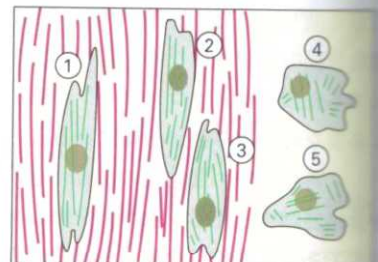
これが転移 *metastasis* の原因となっているようだ。

細胞は、成長、増殖のために細胞外マトリックスに付着することが必要である。これを足場依存 *anchorage dependence* という。これを仲介するのはインテグリンと細胞外シグナルである。

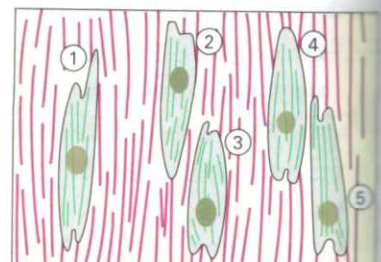
また、細胞外マトリックスと細胞骨格は互いに影響を及ぼし合う。そのため、フィブリンの少ないガン細胞ではアクチンフィラメントの束を作れない。



細胞①中の細胞骨格の向きによってその周辺に分泌された細胞外マトリックス分子の集合体の配向が決まる



配向した細胞外マトリックスは細胞②と③に接触し、これらの細胞の細胞骨格を配向させる



細胞②と細胞③がその周辺に分泌するマトリックス分子は配向している。こうして細胞骨格の配向が細胞④と⑤に伝播する

**Fig. 19-61** 細胞外マトリックスが、組織の中にある細胞間に細胞秩序を伝える方法。簡単にするため、図では、かりに1個の細胞が隣り合う細胞の配向を決めるように描いてあるが、実際は同じしくみで細胞はたがいにほかの細胞の配向に影響し合う。

### 5) 細胞の移動と ECM の分解

白血球が血管を抜け出し、局所へ走化する際や、がん細胞が原発部位から転移するときには、基底膜、ECM を通り抜けねばならない。この時には、細胞は進行方向にあるマトリックスを局所的に分解しながら進む。

この分解は細胞外タンパク分解酵素 [ メタロプロテアーゼ *metalloprotease* ] により行われる。

メタロプロテアーゼには2種類あり、マトリックス・メタロプロテアーゼ *matrix metalloprotease* , セリンプロテアーゼ *serine protease* という。両者は共同してコラーゲン、ラミニン、フィブロネクチンなどのマトリックスタンパクを分解する。

マトリックス分解の制御機構は3つある。プラスミノゲン *plasminogen* の例

#### 1 局所的活性化

不活性な前駆体として分泌され、作用時に活性化する。

*plasminogen* → *plasmin* を触媒するのが 組織特異的プラスミノゲン活性化因子 *tissue-type plasminogen activator* *tPA*

#### 2 細胞表面受容体による活性化

細胞膜の進行方向にのみ発現し、メタロプロテアーゼの *activator* を進行方向に限定化する。

*uPA* …… *axon* の先端や、移動細胞の進行方向にある。がん細胞にもあり

#### 3 阻害物質の分泌

不必要な部位でのマトリックス分解を抑える。

## 4. インテグリン *integrin*

### 1) 構造

細胞外マトリックス *ECM* と細胞骨格をつなぐ、細胞表面受容体の1つ。

細胞をそこに固定するとともに、マトリックスからの情報を細胞内にシグナル経路として伝える。

2つの膜貫通サブユニット( , )の二量体であり、各サブユニットごとに多様である。

白血球接着不全症 *leukocyte adhesion deficiency* では、 $\alpha_2$ サブユニットの合成が出来ない。

### 2) 機能

#### 1 細胞骨格と、細胞外マトリックスをつなぐ膜貫通リカー

インテグリンは集合し、接着斑 *focal adhesion* として、細胞骨格-細胞外マトリックスをつなぐ。

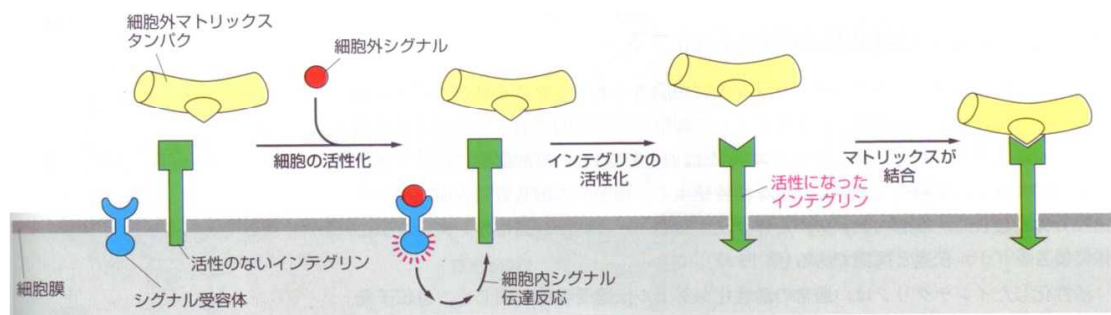
#### 2 シグナル伝達

#### 細胞内 インテグリン

細胞骨格-細胞外マトリックスのインテグリンを介した接着は、細胞内部から調節できる。

細胞内から、また細胞外からのシグナルを受けて、インテグリンを活性化し、接着が出来るようになるのだ。

これにより、血小板、白血球は血管外に出るとき以外に内皮に接着しない。



**Fig. 19-65** 細胞はインテグリンの細胞外結合活性を内部から調節できる。この例では、細胞外シグナルが細胞内のシグナル伝達機構を活性化し、インテグリンの細胞外結合部位が変化し、細胞接着を仲介できるようになる。この変化の分子基礎については、よくわかっていない。

#### インテグリン 細胞内

マトリックスと接触した細胞膜にはインテグリンが集合し、細胞内にシグナルを伝える。

インテグリンの活性化は接着斑カチン *focal adhesion kinase FAK* につたわり、そこから *signal-cascade* が進む。

また、インテグリンからの *signal* は *Ras/MAP* 系にもつたわり、両 *signal-cascade* は共働する。