

細胞接着タンパクの分子解剖と医薬応用

東薬大薬・野水 基義

多細胞動物は、細胞同士あるいは細胞外マトリックスと接着することにより、組織、臓器といった高次の構造を構築し、単一の細胞では営むことのできない高次の機能を発現する。インテグリン、フィブロネクチン、ラミニン、コラーゲンといった細胞接着に関連した分子群は、接着という物理的な活性のみならず、細胞に対して多彩な働きかけを行い、組織の発生や再生といった生命現象に重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。病態においても、細胞接着分子は、癌の浸潤・転移、肝硬変をはじめとする繊維化疾患、血管新生などに深く関与しており、近い将来人類が克服すべき疾患に対する治療薬開発のターゲットとなりうる。さらに、ラミニンやフィブロネクチン由来の細胞接着活性ペプチドが数多く発見されてきており、DDS や再生医療へむけた応用研究に進展しつつある。しかし一方で、細胞接着活性を示す分子は、巨大な細胞外マトリックスタンパク質を主要な構成成分とし、形態、活性ともに多様である。したがって、「細胞接着分子から創薬へ」という研究の流れには、酵素やレセプターに対する阻害剤の探索が主流をなしている今日の創薬研究とは異なった視点と戦略が要求される。我々は、細胞外マトリックスタンパク質の中でも、特に基底膜の主役的成分であるラミニンをターゲットに研究を行ってきた。ラミニンは、様々な生命現象や病態に深く関わっている多彩活性を有する巨大な基底膜分子である。現在までに 15 種類のラミニン同族体が報告されており、発生時の各段階で特異的にあるいは組織特異的に発現し様々な生命現象に関与していることが知られている。これまでに我々はラミニン同族体の中に埋め込まれている生物活性部位を同定する目的で、3,000 種類以上のペプチドを用いた網羅的解析から約 50 種類の細胞接着活性ペプチドを同定した。これらの中に、インテグリンやシンデカン（膜貫通型プロテオグリカン）をレセプターとするものや、血管内皮や神経細胞に特異的に作用するものを発見した。また、皮膚や外分泌腺などの複雑な多細胞系での各々の活性ペプチドの具体的な生理機能を解明してきた。さらに、これらの活性ペプチドが組織選択的な医用材料や DDS への応用の可能性を見出してきた。これらの活性部位の合成ペプチドは、今までに確立された *in vitro* や *in vivo* の実験に容易に用いることができるとともに、医薬分野などの幅広い応用の可能性が期待される。