

## 上皮組織の完全性維持に関わるプロテアーゼとその制御機構を明らかにする

宮崎大学医学部病理学講座 腫瘍・再生病態学分野

片岡寛章



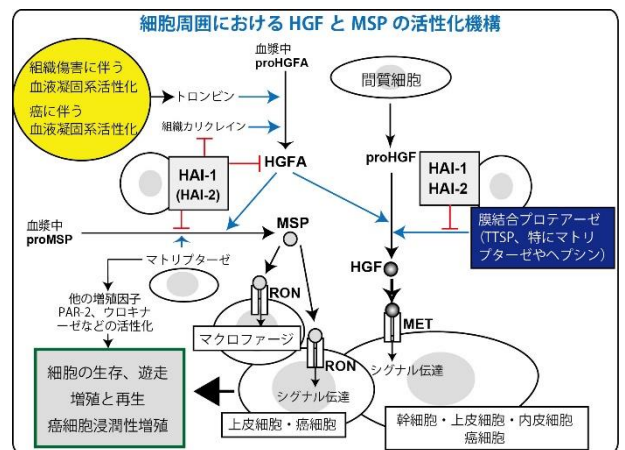
私たちは、細胞がその周囲のプロテアーゼ活性をどのように調節し、それが発生や組織恒常性、組織の修復再生にどのように大切なのかに興味をもちます。そして特に皮膚や消化管の表面を覆う上皮組織を対象に、この調節機構とその破綻が、炎症やがんなどの病態にどのように関わっているのかを調べ、診断や治療に結び付く基盤的知識を得るための研究を行っています。ここでは、上皮組織を維持するプロテアーゼ制御機構についての、私たちの成果をご紹介します。

### ● はじめに

人体は 60 兆個ともいわれる細胞からなる社会です。細胞が作る組織形態と機能の維持には、細胞同士または基質との接着、また活発な細胞の更新も必要です。このダイナミックな社会の恒常性維持には、細胞周囲での様々な蛋白質のプロセッシング（分解、活性化、新機能獲得など）が必要で、これを司るのがプロテアーゼ（蛋白質分解酵素）です。生体内ではこのプロテアーゼ活性は厳密に制御され、必要な時と場所でのみ働かねばなりません。この制御を行う蛋白がプロテアーゼインヒビターです。病気では、この制御がしばしば失調し、異常プロテアーゼ活性が観察され、時としてこれが原因そのものにもなります。

### ● プロテアーゼによる細胞周囲の増殖因子活性化

組織発生、組織修復、更にはがん組織などでは実質細胞と間質細胞の相互作用が重要です。これに関わる蛋白質の例として、肝細胞増殖因子（HGF）があげられます。間質細胞は HGF を分泌し、HGF は上皮細胞やがん細胞に発現するチロシンキナーゼ型受容体 MET を介して細胞の生存と増殖、更には移動にも寄与します。しかし HGF は非活性前駆体（proHGF）として分泌されるため、プロテアーゼによる活性化が必須なのです。右図に示すように、この活性化酵素には血中プロテアーゼ（HGF アクチベーター：HGFA）と細胞膜上プロテアーゼがあり、前者は傷害組織で proHGF を活性化し、上皮組織の修復・再生を助けることを明らかにしました。また HGFA は血中の組織球刺激因子（MSP）前駆体も活性化しました。MSP の受容体である RON もやはり上皮細胞やがん細胞に高頻度に発現し、MET と類似した刺激を細胞に与えます。細胞膜上活性化酵素はマトリプターゼをはじめとする膜結合セリンプロテアーゼ群（TTSP）で、上皮細胞に発現します。なお一部の TTSP は、がんの進展に関わることが分かってきました。これらはがん組織において HGF 以外の増殖因子、ウロキナーゼなど他のプロテアーゼ、さらには G タンパク共役プロテアーゼ受容体 PAR-2 の活性化にも働きます。



## ● 細胞膜結合型セリンプロテアーゼインヒビター：HAI

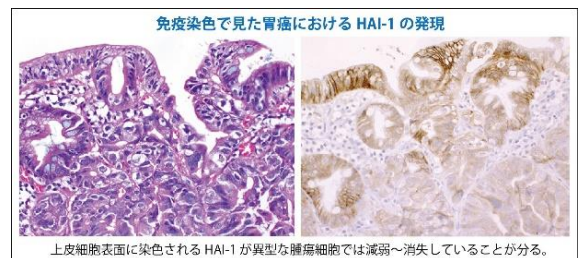
HGFA インヒビター（HAI）は細胞膜貫通型のプロテアーゼインヒビターで細胞外領域に2個のプロテアーゼ抑制ドメインを持ちます。HAI-1（SPINT1）およびHAI-2（SPINT2）の二種類があり、両者の生体内発現と局在、機能、そしてがんにおける意義を明らかにしてきました。当初、上皮細胞膜上でHGFAを制御するために存在すると考えたHAIでしたが、研究を進めるにつれ、TTSPなどの上皮細胞膜結合プロテアーゼの厳密な制御とそれを介した上皮完全性の維持こそが、その主たる機能であることが分かってきました。また、がん細胞においてはその浸潤能力や転移能力に大きな影響を与えることも明らかになってきました。

## ● HAI-1とHAI-2：新たに見出された、「上皮完全性の保護者」たち

HAI-1は皮膚や消化管などの上皮細胞の細胞膜上に発現しています。胎盤の細胞にも発現し、マウスでHAI-1を欠損させると胎盤が作られません。また、たとえ胎盤のみを正常型にして出生させても、HAI-1欠損マウスは表皮の異常と毛小皮無形成を示して死んでしまいました。これらの異常はHAI-1機能不全に伴うマトリプターゼの異常活性によるものでした。一方、腸の上皮だけでHAI-1を欠損させると、通常では異常を示さないものの、腸管炎症に対する感受性が亢進し、また発がんも生じやすくなりました。一方、HAI-2はしばしばHAI-1と共に発現しますが、その構造の類似と標的プロテアーゼの重複にも関わらず、お互いの機能を代償出来ません。実際、上皮細胞においてHAI-2はむしろ小胞体に局在し、細胞表面に存在するHAI-1とは異なっています。HAI-2の機能については不明な点が多いのですが、この遺伝子変異が症候性先天性下痢症の原因であると報告されたことから、腸における大切な役割は間違いありません。私たちは、HAI-2が消化管上皮細胞におけるマトリプターゼの正常な局在と機能に必要で、上皮組織を維持するうえで必須であることを見出しています。

## ● がん細胞の浸潤を助長するHAI-1の機能不全

上皮由来がん細胞では細胞膜上のHAI-1がしばしば減少します（右写真）。これには発現の低下による場合と、細胞膜上からプロテアーゼにより切り出される場合があります。HAI-1減少は、がん細胞周囲微小環境におけるプロテアーゼ制御の破綻を



をもたらし、HGF活性化の亢進、がん細胞がより動きやすい細胞になり浸潤すること、さらにはがん細胞に協力する線維芽細胞の増加などに結びついていました。HAI-2の発現も一部のがん（膠芽腫、肝がん、腎がんなど）において強く抑制されていました。しかし膵がんや頭頸部がんなどではHAI-2はむしろ多く発現しており、その意義を今後解明する必要があります。

## ● これから

病理学は人体における多様な現象から、疾患や病態におけるある一般原則を明らかにする学問です。ここに述べた研究成果は、上皮の機能不全に関わる様々な疾患やがんにおいて、病態理解と新たな治療戦略を考えるための基盤的な知見となると信じています。