

## 細胞間を埋めているマトリックス・タンパク質が、難治性の慢性炎症を調節している



北海道大学・遺伝子病制御研究所・マトリックス・メディスン  
寄付研究部門、客員教授 上出利光（うえでとしみつ）

私達の体の組織は、働きの異なる色々な細胞が集まって出来ていますが、実は、マトリックスというたんぱく質で、細胞の隙間が埋められています。お肌の張りが無くなって来たと、コラーゲンやプロテオグリカン入りの化粧品を使っておられる女性が多いと思いますが、それもマトリックス蛋白なのです。私達は、細胞を取り囲んでいるマトリックス蛋白が、色々な慢性の難治性の炎症に重要な働きをしている事を発見し、マトリックスをターゲットにしたお薬の開発に取り組んできましたので、その一端をご紹介します。

### ● はじめに

先進国では、慢性の経過を取り、治療の難しい炎症性疾患が問題となっています。長期にわたり闘病生活を余儀なくされ、生活の質(QOL)を著しく低下させるばかりか、最悪の場合は寝たきりの状態となってしまいます。この様な病気を難治性慢性炎症性疾患と呼び、その中には、関節リウマチ、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）、多発性硬化症等が含まれます。新しいお薬が次々に開発され、患者さんの治療に使用されるようになって来ましたが、非常に高価であり、主に免疫細胞をターゲットにしますので、免疫抑制による感染症の再発や、癌の発生などの副作用が問題です。したがって今後も、更に新しい治療薬の開発が必要です。

### ● なぜマトリックス蛋白が重要なのか

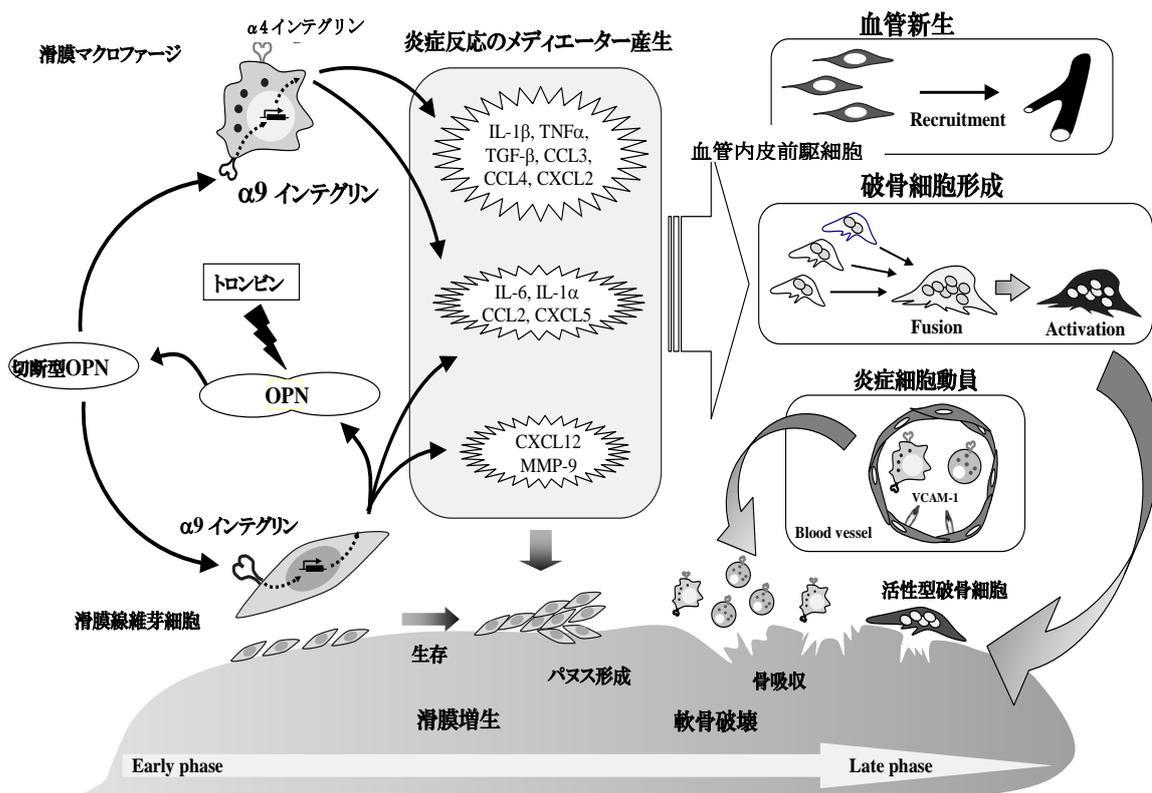
私達の体は、非常に多くの細胞の集団です。しかも、免疫細胞、神経細胞、肝臓細胞、上皮細胞、筋肉細胞等、働きの異なる非常に多くの種類の細胞から成り立っています。これらの細胞が、組織に安定して留まり、本来の仕事ができるのは、細胞と細胞の間をマトリックス蛋白が、いわば膠質の様に埋めており、細胞を固定しているからです。しかも、マトリックスは、細胞の表面に存在する分子と鍵と鍵穴の様な仕組みを使って、細胞に色々な信号を伝えている事が明らかになってきました。マトリックスが何かの原因で、切断・分解されると正常ではマトリックス分子内に隠されていた活性部位が、表面に露出し、細胞とあらたな結合を行い、これまでとは違う信号を入れるようになります。したがって、正常とは、異なる異常な反応を細胞がしてしまう事になります。マトリックスは、細胞と結合するのみならず、細胞の機能に影響する様々な重要な活性分子、例えば、細胞増殖因子、サイトカイン、ケモカインを結合し、いわば保存庫の様な役目を果たしています。ここから、少しずつ活性分子を放出し、細胞の機能を調節しているのです。病気になると、マトリックスが正常より増えたり、逆に減少し、それに伴って結合する活性分子の量も変化

する事になり、病巣での細胞の機能が状況により大きく変化する事になります。

● 具体的に例を出してマトリック蛋白質の働きを見ていきましょう

オステオポンチン (OPN) という分子を例に、このマトリック蛋白質 (正式には、matricellular protein) が、関節リウマチの病態にどの様に関与しているかを紹介します。オステオは、骨、ポンチンは、橋というラテン語に由来します。すなわち、骨と細胞を橋渡しする物質と言う事です。正常成人では、オステオポンチンの存在は、骨の基質等に限定されています。骨では、破骨細胞という骨を吸収する細胞の機能を調節しています。健康人の関節の滑膜組織には存在しません。しかし、関節リウマチの滑膜では、ごく早い時期からオステオポンチンが上昇します。しかも、トロンピンで切断された型のオステオポンチンが出現するのが特徴です。切断されたオステオポンチンは、滑膜細胞に刺激を伝え、細胞死を起こしづらくします。したがって、関節リウマチでは滑膜細胞が増加しています。さらに、滑膜細胞から、炎症反応のメディエーターであるサイトカイン、ケモカインの産生を促します。これらは、炎症細胞や破骨細胞を刺激したり、呼び寄せたりする活性分子です。その結果、関節滑膜の増生、関節の破壊が起こります (下図参照)。

マトリックス蛋白 は病巣での微小環境の調節因子である



● 今後の展開

病巣に存在するマトリックの分解産物が、周辺の細胞や全身を巡る炎症細胞を刺激して、炎症性疾患を引き起こしているわけですから、その分解産物の活性を中和する抗体医薬、あるいは、そ

の物質と鍵と鍵穴の関係にある分子(受容体;ここでは $\alpha 9$ インテグリン)に対する抗体医薬は、免疫抑制のない、新しいコンセプトの新薬の開発に繋がる可能性があります。

**第 99 回日本病理学会 宿題報告 (平成 22 年度日本病理学会賞)**  
**「組織微小環境の内的調節因子、オステオポンチンの病態病理学」**