

増殖因子の研究でわかること



富山大学 医学薬学研究部 病態・病理学講座
笹原 正清

細胞増殖因子と言われる一群の分子は主として細胞の増殖や分化を制御し、生体の恒常性の維持に関与しています。その中で、私たちが実施してきた血小板由来増殖因子の研究について紹介します。元来、発がんや動脈硬化症の原因となることが推定されていましたが、研究の進展により、全身の様々な臓器で多彩な役割をはたしていることが明らかとなってきました。今後の再生医療や抗腫瘍療法等の標的分子としての可能性が期待されます。

● はじめに

私たち病理医は採取された病変を顕微鏡で観察し病気の診断をすると同時に、病気の成り立ちを考えその予防や治療に役に立てるように日々努力しています。成り立ちが不明で克服すべき様々な疾患が存在します。不適切な部位での無秩序な細胞の増殖はがんの根底にあり、不十分な細胞の増殖や動員は臓器の低形成や創傷治癒を遅延させます。このように様々な疾患と深く関連する細胞の増殖に興味をいだくようになり、これを制御する増殖因子についての研究を続けてきました。私たちが研究を開始した当時は増殖因子の過剰はがんや動脈硬化症などの原因となることが示されつつありました。その後の世界の研究は、生体の広い範囲における多彩な増殖因子の役割を明らかにするものでした。この様な背景の中で、私たちは主として血小板由来増殖因子 (Platelet-derived growth factor, PDGF) が生体でどのような役割を果たしているのかを中心とした独自の研究を展開してきました。

● PDGF の役割

元来、PDGFは血小板から分離同定されたもので、特に全身くまなく分布する結合組織内の線維芽細胞や血管を構成する平滑筋細胞などの間葉系細胞の増殖を誘導する主たる増殖因子として考えられてきました。後に血管内皮細胞等の多くの細胞がこれを産生し分泌することが明らかにされてきました。私たちは、血小板、血管内皮細胞、時には平滑筋細胞に由来するPDGFが血管壁を構成する平滑筋細胞の増殖や遊走を刺激することは、動脈硬化症、高血圧性血管病変、あるいは冠動脈の狭窄を取り除くためのバルーンカテーテル治療後にみられる血管再狭窄に共通して重要な病変形成の発生機序であることを示しました。抗酸化物が豊富な食品には動脈硬化を抑制する作用が期待されていることは周知の事実ですが、私たちは、世界に先駆けて単純な高脂質血症ではなく血中脂質の酸化が特に動脈硬化症の進展に重要であることを示しました。これらの成果は、現在の動脈硬化を予防する指針の基盤の一部となっています。最近の研究からPDGFはコラーゲンなどの細胞外基質タンパクの改変を介して皮膚の損傷を修復し、また、線維芽細胞や血管からなる腫瘍局所の微小環境の制御により実験的に移植した脳や皮膚腫瘍の発育に関与することを明らかにしています。私たちの研究と並行して臨床現場ではPDGFを用いた難治性の皮膚潰瘍の治療や、PDGFを標的とした腫瘍治療が進行しています。

腎臓の尿細管は、原尿が通る際に再吸収・分泌などを受ける組織です。これを構成する上皮細胞の異常は尿糖や多尿症などの原因となります。私たちの研究では、PDGFはSrcという細胞内のシグナルを介

してこれらの上皮細胞の強い再生能力を支えていました。原尿を産生する腎糸球体では、発達期におけるその構造の形成にメサンギウム細胞におけるPDGFのシグナルは必須であることが知られていました。私たちはこのシグナルを成体マウスで制御した実験から、加齢に伴う腎不全の原因となる糸球体硬化症がPDGFシグナルによりもたらされることを示しました。糖尿病マウスの実験では、高血糖負荷がPDGFシグナルの活性化を介して腎臓に酸化ストレスを発生させ糸球体の硬化を伴う腎臓機能不全を来しました。他方、腎不全モデルの解析では、残存した糸球体の機能維持のための組織改変にPDGFが重要な役割を果たしました。成熟個体の腎臓に発現するPDGFは組織の再生に必須であると同時に、過剰な活性化は組織障害の原因となることから、適切な発現調節が重要であることがわかりました。

脳はPDGFの発現が最も豊富な臓器の一つであるという全く新しい事実を見出しました。脳は多くのエネルギーを消費し活発に活動していますが、最も細胞増殖が低い臓器であることから、細胞の増殖以外の新しい増殖因子の役割を示唆する結果でした。他の増殖因子も同様に脳で豊富に発現することを示す研究が相次ぎ、脳に発現する増殖因子の研究が活発に行われました。マウスの生体での実験と神経細胞を培養条件で観察する実験を平行し、PDGFが脳の発達と機能の維持に多彩で重要な役割を果たすことを示すことができました。記憶や情動をつかさどる神経細胞の高次機能に加えて、脳血管の機能にも重要であることがわかりました。実験的に誘導したマウスの脳梗塞病変では、PDGFは神経細胞を損傷から保護しました。PDGFが脳に内在する神経保護因子として機能することが明らかになり、特定の脳疾患ではPDGFを用いた治療の試みも始められています。

また、PDGFは多くの未熟な神経前駆細胞をマウスの脳梗塞巣へ動員しました（図1）。同様に骨折部位では、PDGFが骨髄の多分化能を有する未熟な細胞の骨細胞への分化も制御していました。成熟個体に内包された再生能力が損傷された脳機能を補填し、あるいは骨を修復することにPDGFが関与する可能性を示したものです。

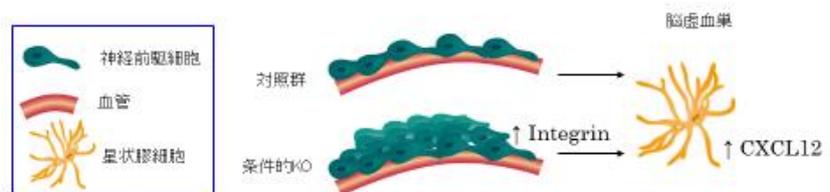


図1 神経前駆細胞の脳梗塞巣への動員

脳に発現するPDGFβ受容体のうち、神経細胞、神経膠細胞での発現を抑制し、血管周皮細胞での発現は抑制しない条件的ノックアウトマウス（条件的KO）では、血管に沿って脳梗塞巣に動員される神経前駆細胞が著しく増加します。条件的KOマウスの梗塞巣の星状膠細胞におけるCXCL12の発現亢進や神経前駆細胞でのIntegrin発現の増加などが動員亢進の機序と推定されました。

● まとめと展望

がんや動脈硬化の発症に関連すると考えられていたPDGFは、私たちの研究によって脳を含む全身臓器で発現する生理的な活性物質であり、正常の臓器および病態において様々な機能を有することがわかりました。PDGFが制御する結合組織の細胞動態の制御は創傷の治癒や腫瘍の進行に影響を与えます。腎臓や脳などを形成する細胞においては細胞の分化や生存への関与とともに、臓器特異的な機能の発現や維持にも関与しました。脳や骨髄では幹細胞の機能制御に関与し、臓器の再生を誘導する可能性もあります。PDGFを含む増殖因子の適切な発現制御は生命現象の維持に重要であり、疾病の予防と治療のための新しい標的分子として今後さらに注目されていくことが予想されます。