

# 30M-am01

インテグリン機能調節による正常線維芽細胞の足場依存性増殖の制御及びその分子機構

○奥津 啓明<sup>1</sup>, 齋藤 陽平<sup>1</sup>, 関 諭隆<sup>1</sup>, 西岡 照子<sup>1</sup>, 深井 文雄<sup>1</sup> (<sup>1</sup>東京理大院薬)

【目的】接着性正常細胞が増殖するためには、増殖因子によるシグナルだけでなく、細胞がインテグリンなどの接着分子を介して細胞外マトリックス (ECM) と接着し足場を確保することが必須である。これまでに、PDGF による細胞増殖は、機能性 ECM であるテネシン C 由来ペプチド TNIII によって  $\alpha 1$  インテグリンを活性化させると促進されることがわかっている。本研究では、TNIII がどのように増殖シグナル伝達経路に関わり細胞増殖が促進するのかを明らかにする。

【方法・結果・考察】正常マウス線維芽細胞 NIH/3T3 細胞における、PDGF 存在下での TNIII による細胞増殖促進作用は、PDGF 受容体の自己リン酸化レベルの上昇および二量体化促進に基づくことがイムノプロットにより明らかになった。この TNIII 作用は、 $Mg^{2+}$ などのインテグリン活性化剤によっても再現された。一方、シクロデキストリンによって raft/caveolae を破壊すると、TNIII による PDGFR リン酸化促進作用が阻害され、コレステロールの供給により部分的に回復した。さらに、ショ糖密度勾配遠心法により、インテグリンと PDGFR が TNIII によって raft/caveolae に移行することが確認された。実際、免疫沈降によりインテグリンと PDGFR の結合が確認された。そこで、インテグリンからのシグナルが PDGF 受容体のリン酸化を調節する経路を明らかにするため、インテグリン下流シグナル分子である src、Rac の関与を調べた。TNIII により Rac 活性化の促進が見られ、また src 阻害剤 PP2 や src 欠損細胞 SYF を用いた結果、TNIII による PDGF 受容体リン酸化促進作用の減弱が確認された。以上より、TNIII はインテグリンを活性化する事で、その下流分子 src、Rac を活性化し、インテグリン近傍に集積した PDGFR に作用している可能性が示唆された。