

武内 敏秀 (Toshihide TAKEUCHI)

阪大院医 (Osaka University Graduate School of Medicine)

近年、ある細胞内で働くタンパク質が別の細胞に移動して機能を発揮するという、タンパク質の細胞間伝播を介した機能制御が報告されている。これは、もともと分泌を目的として合成される、神経伝達物質やホルモンなどといった分泌因子とそれらの受容体を介した情報伝達とは本質的に異なる、未知の細胞間コミュニケーション様式のひとつと考えられ、その詳細な伝播機序や生体内における意義の解明、疾患における変容解析など、多方面の研究展開が期待される。

私はこのタンパク質伝播を介した制御機構に注目し、1) 細胞移行ドメイン PTD の細胞内移行機序解明と応用、2) 細胞非自律的な生体防御機構の分子機序解明に関する研究を進めてきた。

1) に関しては、一部の伝播タンパク質において、PTD と呼ばれる塩基性アミノ酸に富む領域がエンドサイトーシスを介した細胞内移行に重要であることが知られていた。これに対し、PTD が細胞膜を透過し、エンドサイトーシス非依存的に直接細胞質に移行することを示した。さらに、この現象は、①局所的な細胞膜構造 (膜曲率) の変化を伴うこと、②両親媒性の対アニオンであるピレンブチレートにより顕著に促進されることを見出した。前者の成果は、膜曲率を人工的に操作することで細胞内導入を達成するという、新しい概念に基づく薬物送達法の可能性を拓くものである。また、後者の知見に基づいて開発した細胞内送達法は、世界初の動物細胞内でのタンパク質の立体構造解析に応用されるなど、高効率なタンパク質導入法として利用されている。

2) に関して、神経変性疾患ポリグルタミン (PolyQ) 病に対し、Hsp70 や Hsp40 などの分子シャペロンが原因タンパク質の凝集形成を抑制し、治療効果を発揮することが知られている。しかし、Hsp40 を発現するウイルスベクターを PolyQ 病モデルマウスに投与すると、ウイルス非感染細胞においても凝集体形成の抑制が観察され、分子シャペロンが生体内で細胞非自律的な治療効果を発揮することを見出した。さらに Hsp40 などの分子シャペロンがエクソソームと呼ばれる細胞外小胞により分泌され、他の細胞に伝播して凝集体形成を抑制することを見出した。以上から、生体がエクソソームという分泌小胞をキャリアとして分子シャペロンを送達し、細胞間で神経変性疾患の進行を抑えるという、タンパク質伝播を介した生体防御機構が明らかとなった。

本発表では、上記の成果について簡単に紹介するとともに、特に2)の研究から得られた知見に基づいて現在進めている神経変性疾患に対する診断治療法開発について紹介したい。