

伊豫田 拓也 (イヨダ タクヤ)



【研究関連キーワード】

慢性炎症, マクロファージ, 細胞外マトリックス, 加齢性疾患, 動脈硬化, がん

【研究内容】

細胞-細胞外マトリックス相互作用に基づく細胞機能調節機構の理解と、これを基盤とした炎症性病態進展機構の解明および新規治療法の創生。

【研究目的】

加齢等による細胞外マトリックス環境変化が病態進展に果たす役割の解明と、創薬・治療ターゲットとしての可能性の探索

【今後の展開】

現在は循環器疾患とがんの2疾患を標的として遂行しているが、今後は代謝性疾患や自己免疫疾患へと研究対象を広げ、慢性炎症性疾患の基盤としての一般性を評価する。

【主な研究テーマ/実績テーマと内容】

【概略】

がんや動脈硬化を含む様々な加齢性疾患の基礎病態として、近年慢性炎症が注目を集めている。炎症反応は一種の生体防御応答であり、その惹起と収束という背反する2つのステージから成るが、この両ステージの調節に中心的に関わる細胞がマクロファージである。一方で生体を構成する細胞の殆どは結合組織（細胞外マトリックス）への「然るべき細胞接着」を通じ、発現する細胞機能の正常性を維持している。そこで加齢や病態の進行に伴う細胞外マトリックス環境の変化に注目し、これがマクロファージを含む種々病態構成細胞に異常をもたらす仕組みの解明と、これを標的として慢性炎症関連疾患を巧くコントロールする技術の創生を目指す。

細胞機能の発現には、一般的にホルモンなどの液性因子による調節がよく知られている。しかし液性因子による「司令」も、細胞の接着状態に起因するシグナルとの会合なくしては、正常に遂行・体现されない。細胞の接着は、細胞膜上に発現する接着分子「インテグリン」と細胞外マトリックス分子との結合により生ずるが、細胞の「接着能・接着活性」は、「インテグリン発現量」と完全な一致を示さない。なぜならインテグリンには「活性型」と「不活性型」の2種の分子構造があり、活性型構造をとることで初めて細胞外マトリックスとの結合が可能となるからである。つまり、正常かつ適切な細胞機能の発現は、然るべきインテグリン活性化レベルの調節によって担保されているといえる。

動脈硬化やがんを含む種々炎症関連領域に特異的かつ一過的高発現を示す細胞外マトリックス分子の1つに、「テネシシンC (TNC)」が挙げられる。TNC分子の生理・病理的機能については未だ不明な点が多いが、我々の研究グループでは、TNC分子構造内にインテグリンを「強力かつ持続的に活性化」させる生理活性を有する領域 (TNIIIA2と名付けています) が存在することを見出し、かつ当該領域が通常 TNC分子構造内に隠されているものの、炎症環境に分泌される炎症性プロテアーゼによる限定分解を介して表出すること、当該領域による刺激が細胞の生理・病理学的特性に変化をもたらすことを報告している。

一方で、健常生体において主要な細胞外マトリックス分子の1つに「フィブロネクチン (FN)」がある。FN分子構造内にも TNCと同様、通常は FN分子構造内に隠されているものの炎症性プロテアーゼによる限定分解を介して表出する生理活性領域 (FNIII14) が存在し、こちらはインテグリンの「強力な不活性化」を細胞に誘導することを、これまでに我々は報告してきた。

そこで、これら「インテグリンの活性状態調節を可能とする生体分子由来ツール」を活用し、

- ① 炎症病態領域における TNC の高発現が病態を構成する種々細胞のインテグリン活性化レベルに異常が生じさせ、これが病態の維持や進展の端緒となっている可能性について明らかにすること。
 - ② インテグリン活性バランスの崩壊がもたらす病態の惹起・進展に対し、生体由来 TNIIIA2/FNIII14 を用いた治療・病態改善・予防アプローチの可能性を追求すること
 - ③ 生体由来生理活性領域である TNIIIA2/FNIII14 両者の生理学的存在意義を解明すること。
- を目標とし、研究を遂行している。

【企業との共同研究の実績】

特になし