

1. 研究領域名：細胞の運命と挙動を支配する細胞外環境のダイナミズム

2. 研究期間：平成17年度～平成21年度

3. 領域代表者：長澤 丘司（京都大学・再生医科学研究所・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

高等動物は、その形成や維持において、その構成単位である細胞の運命と挙動が、三次元構造を有する複雑な臓器の細胞外環境の中で適切に制御されており、その制御の異常が疾患を引き起こす。この細胞外環境とは、細胞を取り囲む細胞外の空間と隣接する細胞表面層のことを指し、細胞が分泌する細胞外マトリックスと呼ばれる蛋白質群や、そこに配置される多様なシグナル分子などで満たされている。しかし、細胞外環境と表現される抽象的概念の本態の理解は現在も十分ではない。その理由の一つは、これまで細胞外環境の構成要素として解明が進んできたシグナル分子、マトリックス分子、タンパク修飾分子が、別々に研究されてきたためであると考えられる。多様なシグナル分子やマトリックス分子は細胞外環境で修飾され、時間、空間的制御を受け、協調的に細胞に作用するため、これらの分子は密接に関連している。そこで、本特定領域研究では、細胞の運命と挙動の制御に注目し、シグナル分子、マトリックス分子、修飾分子を統合的に研究し、理解することで、細胞外環境がどのように時間空間的に形成され、標的細胞に作用するのかを明らかにすることを目標とする。

この研究は、臓器環境における生命現象の理解の最も基本的な部分を担うものであり、生体における機能を探求するという新しい生命科学研究の流れに、先導的、基盤的役割を果たす。また、21世紀の最も重要な医療分野のひとつである再生医療への応用が可能で、疾患の理解にもつながるため、臨床医学の発展にも重要な情報を提供すると考えられる。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

細胞外環境による細胞の運命と挙動の時間空間的制御機能を担う実体としてニッチが想定されている。哺乳類骨髄において、シグナル分子 CXCL12 が造血幹細胞の維持に必須であり、CXCL12 を高発現し長い突起を有する CAR 細胞が造血幹細胞ニッチであることが示唆された。また、シグナル分子発現細胞による Wnt の産生が、酵素 porcupine による脂質修飾で促進される機構、シグナル分子による標的細胞の時間空間特異的活性化が L-Fringe による受容体分子 Notch の糖鎖修飾により制御されることが、造血や分節形成の研究において示された。

一方、脳の神経細胞層の形成に必須のマトリックス分子リーリンの構造が決定され、亜鉛が新しい細胞外環境修飾分子である可能性が示された。また、ニッチとも関連が深い重要なマトリックス構造である基底膜に特異的なプロテオグリカン Perlecan の成体における必須の機能が解析されている。更に、基底膜に局在するプロテアーゼ MIG-17 が基底膜マトリックス分子 nidogen 等の修飾を介して線虫の生殖幹細胞ニッチである DTC 細胞を適切に移動させることが示され、ADAM19 プロテアーゼの心形成における機能に必須の産生細胞も特定された。

以上、シグナル分子・マトリックス分子を産生するニッチの実体、ニッチを構成する基底膜マトリックス分子の機能と作用機序、ニッチよりのシグナル分子の産生と局在の制御機構、プロテアーゼや糖・脂質修飾酵素によるシグナル分子・マトリックス分子の修飾の意義と作用機構、シグナル受容細胞における時間空間特異的シグナル受容機構という本研究分野の根幹をなす重要な問題において新しい概念が創成されつつある。

5. 審査部会における所見

A（現行のまま推進すればよい）

本研究領域は、細胞の運命と挙動を支配する細胞外環境を、シグナル分子、マトリックス分子およびタンパク修飾分子に焦点をあて、それぞれの分野の最先端の研究を統合的に推進し、細胞外環境の分子実態を明らかにするとともに、この分野の新しい概念の提唱を目指すという意欲的なものである。細胞外微小環境（ニッチ）の分子実態の解明、シグナル分子の拡散と局在の分子機構、基底膜および細胞外基質構成因子の分子実態の解明など、多くの斬新な成果が上がっている。研究組織の連携は有機的に保たれており、班員間の共同研究も活発に行われている。本研究領域の研究対象となる範囲は広大であり、個々の研究が拡散していきかねないように、今後研究の方向性を領域内で議論を通して一層絞り込むことで、本領域の目標とする細胞外環境の統合的理解と新しい概念の創出につなげることを望む。