

# 細胞接着分子カドヘリンから体づくりの謎に迫る

神戸研究所 発生・再生科学総合研究センター  
高次構造形成研究グループ  
グループディレクター 竹市雅俊

理研神戸研究所発生・再生科学総合研究センター(CDB)は、発生・再生科学の基礎研究を体系的に行う世界最大級の研究機関として2000年4月に発足した。CDBでは、世界をリードする先端的・独創的な研究が進んでいる。「動物の細胞は、驚くべき能力を持っています。組織の細胞をばらばらにしても、再集合して再び組織を作ることができるのです。細胞同士は単にくっつくだけではなく、特定の相手を見つけ選別して接合している。その分子的な背景を探るのが私の仕事です」と語るのは、グループディレクターを兼務する竹市雅俊センター長である。高次構造形成研究グループでは、主要研究テーマのひとつとして、竹市グループディレクターが発見した細胞接着分子カドヘリンに焦点を当て、形態形成や神経回路形成のメカニズム解明に挑んでいる。神戸市医療産業都市構想<sup>※</sup>のもと、整備が進むポートアイランドを訪ねた。

## ● ばらばらにした細胞が 組織を再構築

●  
組織の細胞をばらばらにしても、同じタイプの細胞が集まり、組織を再構築する——1955年、ドイツのヨハネス・ホルトフレーターの実験によって明らかにされた「細胞選別」と呼ばれる古典的な現象だ。なぜこのようなことが起きるのか。その疑問が竹市グループディレクターの研究の原点である。

私たちの体は60兆個の細胞からできている。最初は1つの受精卵から始まり、細胞分裂を繰り返して多細胞体になる過程で、さまざまなタイプの細胞へと分化していく。脊椎動物の体を作っている細胞には、200種類以上のタイプがある。同じタイプの細胞が集まり、異なるタイプの細胞集団と秩序を持って配列することで、特定の機能を発揮する組織を作り上げている。

例えば、カエルの胚から表皮になる部分と神経管になる部分を取り出し、トリプシンなどタンパク質分解酵素を使って細胞を生きのままばらばらにする。それを培養すると不思議なことに細胞は再び塊を作り、やがて表皮細胞は外側に、神経管の細胞は内側に集まって、胚を再構築するのだ。

「1つ1つの細胞が、自分のタイプや配置すべき場所を記憶していて、元の状態に戻るのです」と竹市グループディレクターは解説する。「細胞同士はどのようにくっついているのか。



竹市グループディレクター

なぜ同じタイプの細胞を選別することができるのか。その分子的な背景を探ることで、生物の体が形成されていくメカニズムを明らかにしたいのです」

## ● 細胞接着分子カドヘリン

● 細胞選別現象は、細胞と細胞を接着させる何らかの分子が存在することを示している。ホルトフレーターの実験以来、さまざまな細胞接着機構のモデルが考えられた。また、電子顕微鏡による観察から、細胞と細胞の間は10万分の1mmほどのすき間があり、細胞と細胞を結び付ける分子があることも分かってきた。しかし、その分子の実体はなかなか明らかにならなかった。

重要な細胞接着分子（cell adhesion molecule : CAM）のひとつを世界で初めて発見したのが、竹市グループディレクターである。1982年のことだ。竹市グループディレクターは、細胞接着分子にはカルシウムイオンが必要なものと、必要としないものがあることを突き止めていた。発見した分子は前者であることから「カルシウムイオンがあると働く接着分子」の意味で「カドヘリン」と1984年に命名し、1987年には遺伝子クローニングに成功した。

「カドヘリンは、細胞と細胞の間に濃縮していて、ジッパーのように細胞同士を接着させます（図1）。カドヘリンがないと細胞の結合が非常にルーズになり、離れやすくなります」と竹市グループディレクターは解説する。例えば、カドヘリンの働きを阻害する抗体を細胞の塊に加えると、細胞はバラバラになってしまう。また、あるカドヘリン遺伝子を壊したノックアウトマウスは、心筋細胞同士の接着が乱れて心筋が断絶し、正常に機能できない。

細胞接着分子はカドヘリン以外にもいろいろあり、それぞれ固有の接着システムを持っている。細胞の接着は非常に複合的な現象だ。その中でもカドヘリンの役割は非常に重要で、カドヘリンの働きが阻害されると細胞接着全体がおかしくなってしまうのだ。

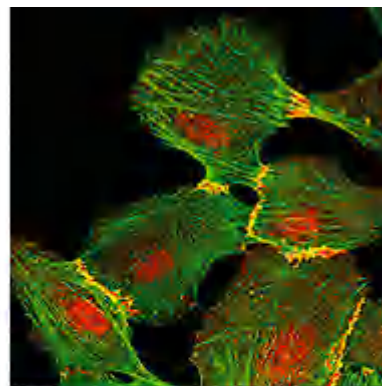


図1：カドヘリンの蛍光抗体染色像  
赤く染まっているのがカドヘリン、  
緑はアクチンフィラメントである。  
黄色い部分は、カドヘリンとアクチン  
フィラメントの分布が重なっている。  
(撮影：一居哲夫)

## ● 細胞選別のメカニズム

● カドヘリンは、細胞膜を貫通する膜タンパク質である。向かい合う細胞の間でカドヘリン分子同士が結合することにより、細胞と細胞を接着させている。カドヘリンの細胞質側には p120 カテニンと  $\beta$  カテニンが直接結合し、後者には  $\alpha$  カテニンが結合して、さらに  $\alpha$  カテニンはアクチンフィラメントと結び付いている（図2）。アクチンフィラメントは細胞骨格の1つで細いタンパク質繊維からなり、細胞の形を安定させるだけでなく、細胞の運動にもかかわっている。



図 2: カドヘリンの分子構造

現在では、カドヘリンは 120 種類以上あると考えられており、「カドヘリン・スーパーファミリー」を形成している。そのうち竹市グループディレクターが発見したカドヘリンは「クラシック・カドヘリン・サブファミリー」と呼ばれ、Eカドヘリン、Pカドヘリン、Nカドヘリンなど約 20 種類ある。血球やリンパ球など、ばらばらの状態で移動する細胞以外、すべての細胞が何種類かのカドヘリンを発現している。細胞のタイプによって、カドヘリンの組み合わせは異なる。

「カドヘリンは、細胞を接着する単なる“のり”ではありません。同じ種類のカドヘリン同士が特異的に結合します。細胞のタイプによって違う種類のカドヘリンが発現することで、細胞を選別して特異的に接着できるようになっているのです」と竹市グループディレクターは説明する(図 3)。細胞選別のメカニズムを解く鍵のひとつは、実はカドヘリンが握っていたのである。

だが、受精卵が細胞分裂を始めたときから、細胞は隣の細胞とくっついていて、ばらばらになることはない。カドヘリンの細胞選別という機能は、体が作られるときにどのように役立っているのだろうか。

「発生過程では、分離したり再集合したり、ダイナミックに細胞の相対的な位置が変わっています。そのとき、部位ごとに発現しているカドヘリンの種類は異なっています。さらに、発現パターンが刻々と変化するので」(図 4)

個々の細胞が発現するカドヘリンが違えば細胞同士は離れ、同じならば集合する。発現するカドヘリンの種類が切り替わることによって細胞選別が起き、形態形成が進んでいくのだ。

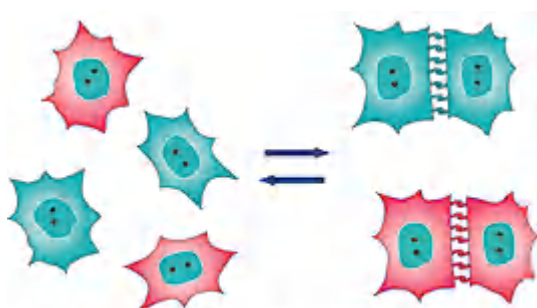


図 3: カドヘリンによる選択的細胞接着

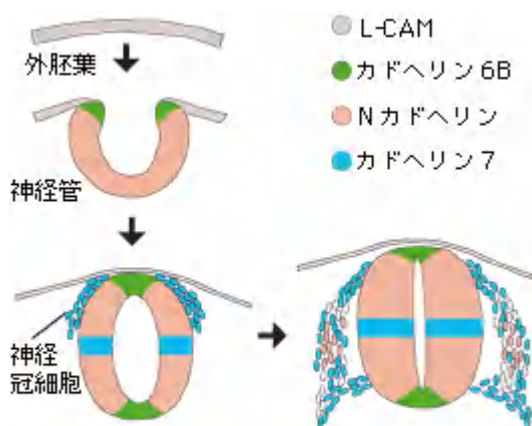


図 4: 神経管と末梢神経系の形成におけるカドヘリンの発現変化

## ● がん転移と細胞接着制御

● カドヘリンの研究は、発生学だけでなく、医学的にも注目されている。多くのがん細胞では、カドヘリンの細胞接着機能が低下あるいは消失しているからだ。高次構造形成研究グループでは、カテニンがカドヘリンの細胞接着を制御しているのではないかと考え、研究を行ってきた。

カドヘリンを発現しているにもかかわらず

ず、細胞同士が接着できないがん細胞がある。調べてみると、突然変異で  $\alpha$  カテニンがない。 $\alpha$  カテニンを加えると正常に細胞接着が起きることから、カドヘリンによる細胞接着には  $\alpha$  カテニンが不可欠であることが明らかになった。

一方、カドヘリンを発現し、 $\alpha$  カテニン、 $\beta$  カテニン、p120 カテニンがあるにもかかわらず、細胞同士が接着できないがん細胞もある。その一例が Colo205 と呼ばれる大腸がんの細胞だ。竹市グループディレクターは、p120 カテニンが結合している「JM ドメイン」と呼ばれる領域に注目し、Colo205 の JM ドメインを欠損させてみた。すると、細胞同士が接着したのである(図5)。JM ドメインからは、カドヘリンの活性を抑圧するシグナルが出ているらしい。Colo205 では、何らかの理由で JM ドメインの抑圧シグナルが活性化され、カドヘリンの細胞接着機能を阻害しているのだ。

「がんの最大の問題は転移です」と竹市グループディレクターは言う。異常増殖したがん細胞の塊がちぎれ、ほかの臓器に運ばれて増殖するのが転移だ。「カドヘリンの制御機構が解明され、細胞接着を強くする薬剤を開発できれば、がんの転移を阻止できるかもしれません」。カドヘリンとがん細胞の研究は世界中で進行中で、臨床への応用が大いに期待されている。

## ● シナプスもカドヘリンによって接着

● 高次構造形成研究グループでは、シナプスや神経回路の形成におけるカドヘリンの役割についても研究を進めている。

「脳の神経回路は、1000 億個以上の神経細胞からなる非常に複雑なネットワークです。個々の神経細胞は、別の神経細胞にシナプスを介してつながっている。全体は複雑そうですが、1 個 1 個の細胞のレベルで見れば、単純な接着の問題です。私たちは、シナプスや神経回路の形成にもカドヘリンがかかわっていると考え、研究を進めてきました」

神経細胞からは長い「軸索」と、いくつにも分岐した短い「樹状突起」が伸びている。軸索は別の神経細胞に情報を伝え、樹状突起は情報を受け取る。軸索から樹状突起への情報伝達の場合がシナプスである。シナプスの構造や情報伝達機構については、解剖学や生理学、生化学などさまざまな観点から研究されているが、シナプスがどのように形成されるかはよく分かって

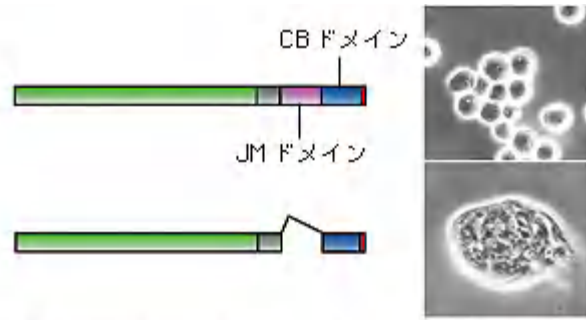


図5: JM ドメインによるカドヘリンの細胞接着制御  
大腸がん由来の細胞 Colo205 は、カドヘリンを発現しているが、細胞同士は接着せずにはばらばらである(右上)。  
JM ドメインを欠損させたカドヘリンを発現させると、細胞が接着する(右下)。

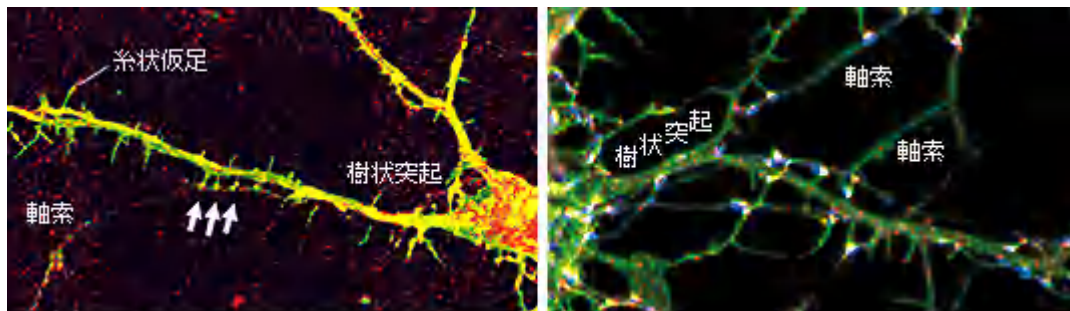


いない。

軸索は、先端の成長円錐によって、周りを探りながら伸びていく。一方、ほかの神経細胞の樹状突起からは糸状仮足が伸び、これが軸索と出会うと接着する。糸状仮足の先端は固まり、スパインと呼ばれる小さな突起に変化する。シナプスの形成だ。竹市グループディレクターらの研究から、接着する瞬間に  $\beta$  カテニンが集まることが分かった。これは、シナプス形成にはカドヘリンが関与することを示している（図6）。

培養した神経細胞でカドヘリンを阻害すると、スパインが変形し、樹状突起は全体的にトゲトゲした感じになる。また、海馬という領域で強く発現しているカドヘリン 11 の遺伝子を破壊したノックアウトマウスは、情緒行動に異常が見られる。正常なマウスと比べて不安をあまり感じない、のんびり屋なのだ。

このような結果から、カドヘリンはシナプスの形成を通じて情緒行動といった脳の高次機能にも重要な役割をしているらしいことが分かってきた。記憶学習はシナプスのつながり方や情報の伝達効率が変わることで起きるが、これにもカドヘリンが関与している可能性がある。今後、研究グループでは、カドヘリンがスパインの形や長さを制御しているメカニズムなどを明らかにしていく予定だ。

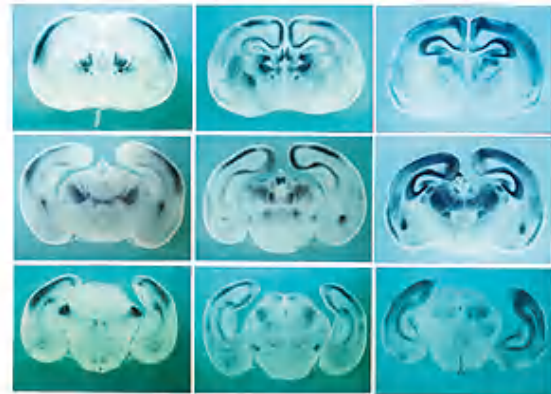


$\beta$ カテニン：赤  
シナプシン：青  
アクチンフィラメント：緑

図6：シナプス形成における $\beta$ カテニンとシナプシンの発現  
軸索と樹状突起の糸状仮足が接触すると $\beta$ カテニンが集まる（赤）。  
続いてシナプシンが集積する（青）。  
シナプシンは、情報伝達物質を包むシナプス小胞に特異的にある分子。  
 $\beta$ カテニン（赤）、シナプシン（青）、アクチンフィラメント（緑）の分布がすべて重なると白くなる。その部分が、形成されたシナプスである。

## ● 神経回路はいかに形成されたか

● 竹市グループディレクターは、脳における種々のカドヘリンの発現を調べている中で、発現が特異的なパターンを持つことに気付いた。そこで、マウス前脳におけるカドヘリン 6、8、11 の発現を調べると、それぞれが脳の特定の領域で局所的に発現していたのである（図 7）。「最初、カドヘリンの発現パターンを見ても、何のことか分かりませんでした。その後、体性感覚野や運動野、聴覚野といった大脳皮質の領域に対応していることが分かったのです」。図 7 の各断面の外側が大脳皮質である。内側は大脳基底核や視床の領域で、染まっているのは「神経核」と呼ばれる特定の機能を持った神経細胞の集団である。同じ種類のカドヘリンを発現している大脳皮質領域と神経核は、機能が共通している。「神経回路の特異性にもカドヘリンが関係するかもしれないというモデルが生まれました」



カドヘリン 6    カドヘリン 8    カドヘリン 11  
図 7: マウス前脳におけるカドヘリンの発現

神経細胞にはいろいろな機能を持ったものがあるが、それぞれが特定の組み合わせのカドヘリンを発現している。神経回路が形成されるときには、カドヘリンが認識分子の 1 つとして使われ、同じカドヘリンを発現している神経細胞同士が結合することで、神経回路の特異性を決めているのではないか。これが、竹市グループディレクターが現在考えている神経回路の形成モデルである。このモデルを検証するため、カドヘリンのノックアウトマウスを作製し、神経回路にどのような異常が出るかを調べる研究に取り組んでいる。

## ● 細胞接着研究のゴール

● カドヘリンの研究は脊椎動物を中心に進められてきたが、竹市グループディレクターは、さらに無脊椎動物へと研究対象を広げている。すでにショウジョウバエから DE カドヘリン、DN カドヘリン、Flamingo などのカドヘリンを発見している。DE カドヘリンは上皮、DN カドヘリンは神経系の形成に、それぞれ必要である。Flamingo は、毛が生える方向、つまり細胞の平面内極性の決定などに関与している。カドヘリンの機能解明は、これまで試験管の中が主であったが、モデル動物としてよく研究されているショウジョウバエを使うことによって、個体レベルでの機能解明がさらに進むと期待されている。

「多細胞動物のすべてにカドヘリンがあることが分かってきました。しかし、カドヘリンは動物の種が変わると、分子サイズが変わる。これはとても不思議なことです」と竹市グループディレクターは指摘する。細胞の大きさや細胞間の距離、接着の構造は、種が違って大きくは変わらない。「にもかかわらず、なぜカドヘリンのサイズが違うのか、興味があります。また、多細胞生物が現れるには、細胞と細胞の接着が必要です。そのためにカドヘリンが現れた

可能性があります。カドヘリンを研究することで、できれば、単細胞生物から多細胞生物への進化をさかのぼりたいと思っています」

竹市グループディレクターは最後にこう語った。「複雑なものの中から非常に原理的なものを引き出して研究するのが一番の楽しみです。複雑な神経回路の形成も原理的には、ほかの細胞の選別現象と同じではないか。細胞接着研究のゴールとして、神経回路という複雑なひもを解いてみたい」

#### ※:神戸市医療産業都市構想

産官学の連携のもと、新しい医療技術の開発を目指し、医療関連産業の集積・振興を図るプロジェクト。CDB は中核研究機関として発生・再生科学の基礎研究を行うとともに、先端医療センターと密接に協力して、研究成果の医療への応用を目指す。



監修: 神戸研究所 発生・再生科学総合研究センター  
高次構造形成研究グループ  
グループディレクター 竹市雅俊

出展 <http://www.riken.jp/r-world/info/release/news/2002/dec/index.html>

RIKEN  
NEWS

理研ニュース

No.258 : December 2002

12

より PDF 化しました。