

広仁会賞 第17回 横崎 恭之

題名：Identification of the ligand binding site for the integrin $\alpha 9\beta 1$ in the third fibronectin type III repeat of tenascin-C.
(インテグリン $\alpha 9\beta 1$ のテネイシン-C フィブロネクチン III 型レピート第 3 に存在するリガンド認識部位の同定)

発表誌：J.Biol.Chem. 273: 11423-11428

要旨：

本論文はインテグリン $\alpha 9\beta 1$ の認識するテネイシン-C 内のアミノ酸配列を明らかにしたものである。膜表面受容体インテグリンを介するシグナルは少なくとも増殖因子のシグナルとクロストークし、細胞の分化、増殖、死などへ働き、静的状態では恒常性を担い、動的状態では細胞の数や分化度あるいは極性を調節していると考えられている。病態生理学的には発生をはじめ動脈硬化、組織の線維化、さらに上皮細胞の生理的回転などの制御に関与し、腫瘍化に果たす役割も注目されている。インテグリンはリガンド内の短いアミノ酸配列を認識し結合するが、この配列の同定は分子機能解明の基礎となり、臨床的には機能阻害アナログペプチドの開発や遺伝子治療ベクターの標的選択性の修飾、さらに関与する病態の解明などを可能にする。 $\alpha 9\beta 1$ のテネイシン内の認識ドメインは、フィブロネクチン III 型レピート第 3 (TNfn3) である。今回、1) インテグリンのリガンド認識における一般的な特性、2) 種間の TNfn3 のアミノ酸配列の比較、3) TNfn3 の結晶解析像、から認識候補部位を 5 箇所選びそれぞれに部位特異的に変異導入し、大腸菌による融合蛋白を得た。まず、それらの $\alpha 9\beta 1$ との結合性変化を $\alpha 9$ 強制発現細胞株 (SW480 $\alpha 9$) と接触させることにより検出、接着性の減弱のあった部位のアナログペプチドを合成し SW480 $\alpha 9$ 細胞と培養し、TNfn3 との接着性の変化と、mAb15/7 (リガンドと結合した $\beta 1$ インテグリンを識別) による認識を検討した。 $\alpha 9\beta 1$ はアミノ酸配列 AEIDGIEL を認識した。これは疎水性残基に続き陽性荷電残基、小側鎖中性残基という VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$) の認識配列の規則性を満たしていた。また、その部位は立体構造上、多くのインテグリンが認識部位としている RGD 配列に近接していた。これらはインテグリンの新しい生物学的機能の解明に道を開くものである。