

[最近のトピックス] 口腔生物学系生理学分野

細胞の機械刺激受容応答制御物質としてのリゾホスファチジン酸に関する知見

新岡 丈治

北海道医療大学歯学部口腔生物学系生理学分野

Takeharu NIIOKA

Department of Oral Biology, Division of Physiology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

我々の生体には、ホルモンや神経伝達物質の様な化学物質に加えて、圧力・伸展刺激やずり応力といった物理的な刺激をも受容し、これらの刺激を化学的な信号に変換して様々な機能を誘発する細胞が存在する。例えば、血管内皮細胞・骨細胞や神経細胞などが多くの研究者の研究対象となっている。

これらの細胞の機械刺激受容応答（メカノトランスダクション）に関して、まず疑問に思うのは、どのような分子（メカノセンサー）がどのようなメカニズムで物理刺激を化学シグナルに変換しているのだろうか？ということである。

これまでに、数種類のMechano Sensitive (MS) チャネルと呼ばれるイオンチャネル (Levina N et al., 1999, EMBO J, 18: 1730-1737, Li Y et al., 2002, EMBO J, 21: 5323-5330, Zhou XL et al., 2003, Proc Natl Acad Sci USA, 100: 7105-7110) や一部の細胞内分子 (Sawada Y et al., 2006, Cell, 127: 1015-1026) がメカノセンサーとして報告されているが、メカノトランスダクションのレギュレーターに関する報告は少なく、現在でもメカノトランスダクションの大部分が謎に包まれた状態である。

本トピックスでは、メカノトランスダクションのレギュレーターとして作用するリゾホスファチジン酸の影響についての知見を紹介する。

リゾホスファチジン酸 (Lysophosphatidic acid: LPA) は、以前は、アラキドン酸などが生成される際の副産物という認識にすぎなかったが、現在は、endothelial differentiation gene (EDG) ファミリー等のLPA受容体を介して様々な細胞で多様な生理機能を誘発する物質として注目されている。

近年Ohata H et al. は、生体内で、血流による機械的な刺激を絶えず受容している血管内皮の培養細胞におい

て、LPAが内皮細胞の機械刺激受容応答をLPA濃度・機械刺激強度依存的に増強した結果、特徴的な Ca^{2+} 流入現象 (Ca^{2+} spot) が誘発されることを報告している (図1, Ohata H et al., 2001, Circ Res, 88: 925-932)。また、LPAによるメカノトランスダクションの増強作用とそれに引き続く Ca^{2+} 応答は、内皮細胞以外にも水晶体上皮細胞 (Ohata H et al., 1997, Cell Signal, 9: 609-616) や平滑筋細胞 (Ohata H et al., 1997, Life Sci, 60: 1287-1295) でも認められている。更に著者は最近、ラットから単離・培養した三叉神経細胞においても、LPAが血管内皮細胞や水晶体上皮細胞と同様に、水流負荷刺激による機械刺激感受性を亢進させた結果、 Ca^{2+} 流入を誘発することを明らかにした。これらの知見は、LPAが様々な細胞種において共通のメカニズムでメカノトランスダクションのレギュレーターとして作用していることを示唆するものである。

現状では、内皮細胞等でLPAがどの分子に作用してメカノトランスダクションを制御しているのかは明らかとなっていないが、あらゆる細胞における「LPA」の共通点として、LPAが細胞膜の脂質二重層を形成する構成成分の一つであるということがあげられる。すなわち、外因性のLPAが細胞膜の構成に影響を与えて細胞膜の流動性や整合性に影響を与え、 Ca^{2+} 流入を初期応答とした様々な細胞応答が誘発されることが考えられる。このことを考慮に入れると、細胞のメカノトランスダクションには、細胞膜上の分子（タンパク質）のみが関わるのではなく、細胞膜全体として複雑な制御をしていることが予想されるが、その証明には今後の研究の更なる発展が期待される (図2)。

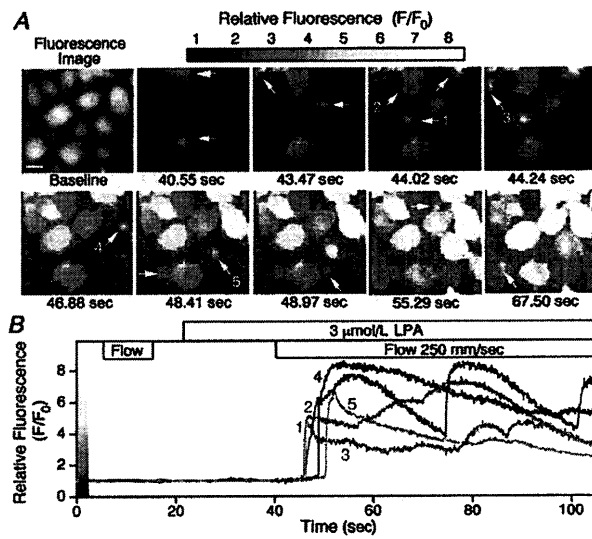


図1 LPA存在下、水流刺激により誘発される培養内皮細胞の Ca^{2+} 応答 (Ohata H et al., 2001, Circ Res, 88: 925-932 より抜粋) Aは、 Ca^{2+} 蛍光指示薬であるFluo-4/AMを負荷させた培養内皮細胞にLPAと水流刺激を加えた時に認められる蛍光強度変化 (Ca^{2+} 応答) の経時変化を画像で示している。Bは、それぞれの細胞における相対蛍光強度変化の経時変化をグラフで表している。

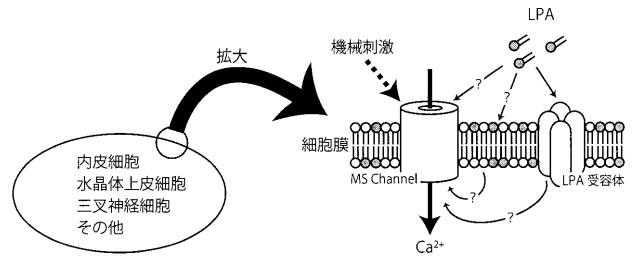


図2 機械刺激受容応答のレギュレーターとして作用するLPAの作用の予想メカニズムを模式図で示した。