

PRESS RELEASE (2013/02/26)

**死んだ細胞を体内で除去する新たなタンパク質を発見
～全身性エリテマトーデスや鉄過剰症治療への応用に期待～****概要**

生体内で死んだ細胞はマクロファージなどの貪食細胞（※1）によって積極的に取り込まれ、消化されて無くなってしまいます。この速やかな貪食は、死んだ細胞からの内容物の流出を防ぐ等、生体の恒常性を維持する上で極めて重要な役割を担っています。九州大学大学院薬学研究院薬効安全性学分野の黒瀬等教授と仲矢道雄准教授を中心とする研究グループ（九州大学大学院薬学研究院薬理学分野の井上和秀主幹教授、東京医科大学分子病理学講座の黒田雅彦主任教授、徳島大学疾患酵素学センター疾患プロテオミクス研究部門の小迫英尊准教授ら）は、このアポトーシス細胞の貪食に GRK6（※2）というタンパク質が関与している事を世界で初めて見出しました。GRK6 を欠損したマウスは貪食能の低下が原因で全身性エリテマトーデス（※3）や鉄過剰症（※4）様の症状を呈しました。従って、GRK6 はこれら疾患の治療に関する新たなターゲット分子となることが期待されます。

本研究成果は、平成 25 年 2 月 26 日（火）（現地時間）に英国科学雑誌「Nature Communications」オンライン版に掲載されます。

背景

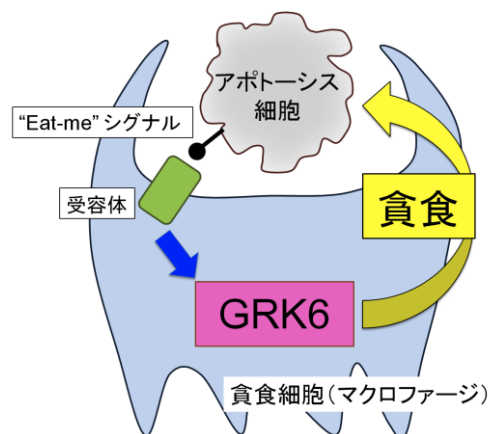
「アポトーシス」とはプログラムされた細胞死であり、生体内で不要になった細胞、有害な細胞を取り除く生理的メカニズムとして知られています。アポトーシスを起こして死んだ細胞はマクロファージなどの貪食細胞によって速やかに食べられ、消失します。細胞はアポトーシスを起こして死ぬと、その細胞表面に自身の貪食を促す、いわゆる「Eat-me シグナル」と呼ばれる分子群を提示します。そして、それら分子群をマクロファージなどの貪食細胞が細胞表面の受容体を介して認識します。その後、その認識をきっかけに貪食細胞は死んだ細胞を取り込むために形を変化させます。これまで、この形状の変化を引き起こす分子メカニズムに関しては、不明な点が多く残されていました。

研究グループは本研究で細胞内にあるリン酸化（※5）酵素 GRK6 に着目しました。GRK6 は、従来、活性化した G タンパク質共役型受容体（※6）をリン酸化し、受容体の活性を低下させるタンパク質の一つとして知られてきました。しかし、その生体内における役割に関してはこれまでほとんどわかっていませんでした。

内容

研究グループは、今回、GRK6 が生体内のさまざまなマクロファージに発現しており、貪食時に細胞の形状の変化を促進することによって、アポトーシス細胞の貪食を促進する作用を持つ事を発見しました（右図）。しかも、GRK6 はこれまで報告されていた形状変化を促進する経路とは異なる、新規の経路を介していました。マウスの種々の組織における GRK6 の発現を調べた所、脾臓に存在するマクロファージにおいて多く発現が認められました。脾臓は大きく分けて白脾臓と赤脾臓の二つの領域に分けられます。白脾臓は、アポトーシスを起こした B 細胞（※7）という抗体産生細胞の除去

の場合、赤脾臓は、死んだ赤血球の除去の場合として機能しています。GRK6 はどちらの領域のマクロファージにも発現していました。GRK6 を欠損するマウスを用いてその脾臓を解析した所、このマウスの白



脾髄においては、貪食されていないアポトーシスを起こした B 細胞が多く認められました。一方、赤脾髄においては、死んだ赤血球の除去がうまくいかないために、その中に含まれている鉄がマクロファージに取り込まれずに過剰に蓄積していました。

また、GRK6 の欠損マウスは、アポトーシス細胞の貪食を促進する受容体を欠損したマウスのいくつかの種類と同様、貪食されずに残ったアポトーシス細胞が原因となり、ヒトの自己免疫疾患の一つである全身性エリテマトーデス様の症状を呈する事が明らかとなりました。

■効果、今後の展開

GRK6 の欠損マウスは、全身性エリテマトーデス様の症状および鉄過剰症様の症状を呈しました。従って、これら病気の発症にアポトーシス細胞の貪食を通じて GRK6 が関与している可能性が考えられます。また、GRK6 は貪食細胞の形状変化を促進する新規経路を介することから、GRK6 を活性化するタンパク質および GRK6 が活性化するタンパク質を探索したいと考えています。今後、GRK6 の機能を制御し、アポトーシス細胞の貪食能を調節する事でこれら疾患に対する治療法や治療薬開発への応用が期待されます。

【用語解説】

(※1) 貪食細胞

微生物や死んだ細胞等を食べて、破壊する細胞。

(※2) GRK6

G protein-coupled receptor kinase 6。タンパク質をリン酸化する酵素の一種。活性化した G タンパク質共役型受容体 (G protein-coupled receptor) をリン酸化し、受容体を不活性化へと導くタンパク質として同定された。近年、G protein-coupled receptor 以外のタンパク質もリン酸化する可能性が示唆されている。

(※3) 全身性エリテマトーデス

全身の臓器に原因不明の炎症が起こる、自己免疫疾患の一種。膠原病の1つとして分類されている。全身性エリテマトーデスは、細胞の核成分に対する抗体を中心とした自己抗体（自分の体の成分と反応する抗体）が作られてしまうために、全身の諸臓器が侵されてしまう病気。よくなったり悪くなったりを繰り返し、慢性的な経過をたどる。1万人に1人くらいが発病し、特に20～30代の女性に多く、男女比は1対10。

(※4) 鉄過剰症

体内に鉄が過剰に蓄積されることによって起こる症状。細かくは、肝臓や脾臓に鉄が滞留する血鉄症 (Hemosiderosis) と肝臓、脾臓、皮膚に貯蔵鉄が沈着するヘモクロマトーシス (Haemochromatosis) に分類される。

(※5) リン酸化

タンパク質にリン酸基を付加させる化学反応。

(※6) G タンパク質共役型受容体

細胞の表面でホルモンや神経伝達物質と結合し、細胞に応答を引き越す働きを持っている。疎水性に富み、細胞膜を7回貫通するという特徴的な構造を示す。現在、臨床で使われている薬の3～4割は、G タンパク質共役型受容体をターゲットとしていることから、薬の開発に適したタンパク質だと考えられている。

(※7) B 細胞

骨髄由来の細胞で、抗原の侵入に反応して増殖し、抗体（免疫グロブリン）を生産する細胞へと分化する。哺乳動物においては、B 細胞は骨髄に存在する造血幹細胞から分化したのち、脾臓などの二次リンパ組織に移動し、抗原に対する反応に備える。

【お問い合わせ】

九州大学大学院薬学研究院 教授 黒瀬 等 (くろせ ひとし)

電話：092-642-6884

FAX：092-642-6884

Mail：kurose@phar.kyushu-u.ac.jp

九州大学大学院薬学研究院 准教授 仲矢 道雄 (なかや みちお)

電話：092-642-6878

FAX：092-642-6878

Mail：nakaya@phar.kyushu-u.ac.jp