

世界で初めて、皮膚の弾力などを 生み出す分泌タンパク質の働きを解明

膠原病や肺線維症の治療、シワ・たるみの予防・改善に可能性

【本件のポイント】

- 弾性線維・膠原線維を組み立てる酵素の活性化機構を解明
- 上記酵素の活性化に分泌タンパク質 Fibulin-4 が必須
- 研究論文が米国科学誌『Science Advances』に掲載

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・友田幸一）薬理学講座中邨智之教授らの研究チームは、機能未知であった分泌タンパク質 Fibulin-4（フィビュリン4）が主たる細胞外マトリックスである膠原線維（コラーゲン線維）と弾性線維（エラスチン線維）の形成を介して生体組織に必要な強度と伸縮性を生み出す仕組みを解明しました。Fibulin-4 を欠損するマウスはこれら細胞外マトリックスの形成不全のため大動脈瘤が破裂して生後すぐ死亡することから、Fibulin-4 が細胞外マトリックスの形成に必須であることはわかっていましたが、なぜ必須であるのかはわかっていませんでした。本研究では、コラーゲンやエラスチンの架橋を行う酵素リシルオキシダーゼの活性化に Fibulin-4 が必要であることを発見しました。Fibulin-4 は細胞外で働く分泌タンパク質と考えられてきましたが、分泌される前に細胞内（ゴルジ体）でリシルオキシダーゼと会合してこれを活性型に変えるという、意外な仕組みが働いていることを明らかにしました。さらに、一旦細胞外に分泌された Fibulin-4 が再び細胞内に取り込まれてゴルジ体へ逆行し、リシルオキシダーゼの活性化に利用されることも発見しました。

今回の研究成果は、肺線維症、肝硬変や各種膠原病などでみられる組織の線維化（膠原線維の過剰）や、弾性線維の劣化・分解によりおこる肺気腫、動脈中膜硬化、皮膚のたるみなどの治療法開発に新たな道を開くものです。なお、本研究をまとめた論文が米国科学誌『Science Advances』（インパクトファクター：13.116）に11月25日（水）14時付（日本時間26日4時）に掲載されました。

■ 書誌情報

掲 載 誌	「Science Advances」
論文タイトル	A matricellular protein fibulin-4 is essential for the activation of lysyl oxidase.
筆 者	Kazuo Noda, Kaori Kitagawa, Takao Miki, Masahito Horiguchi, Tomoya O. Akama, Takako Taniguchi, Hisaaki Taniguchi, Kazuaki Takahashi, Yasumitsu Ogra, Robert P. Mecham, Masahiko Terajima, Mitsuo Yamauchi, Tomoyuki Nakamura

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

別添資料

<本研究の背景>

ヒトの体は“細胞でできている”と考えられがちですが、細胞そのものは脆弱な組織であり、多くの細胞は自分のまわりに「細胞外マトリックス」という建築物を作って、その中で機能を発揮しています。骨や血管、皮膚、肺などさまざまな生体組織の強度・硬さ・伸縮性は、この細胞外マトリックスの特性によって決まります。こうした細胞外マトリックスの中でも主要なものに、引っ張り強度を生み出す「膠原線維」と伸縮性を生み出す「弾性線維」があります。

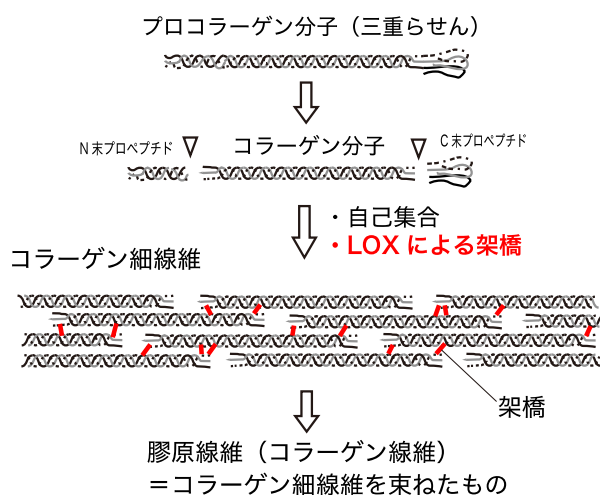


図1. 膠原線維（コラーゲン線維）のでき方。コラーゲン分子どうしがリシルオキシダーゼ（LOX）によって架橋されることで強度がうまれる。

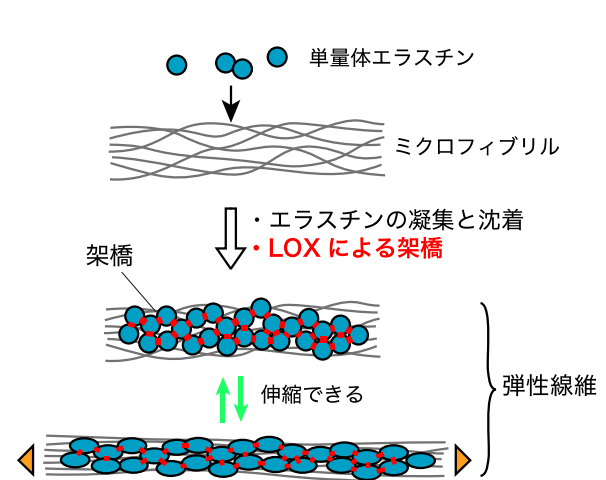


図2. 弾性線維（エラスチン線維）のでき方。エラスチン分子どうしがリシルオキシダーゼ（LOX）によって架橋されることで伸縮性がうまれる。

膠原線維はコラーゲン、弾性線維はエラスチンというタンパク質からできていますが、コラーゲン分子同士、エラスチン分子同士が架橋されることでそれぞれ引っ張り強度と伸縮性が生じます（図1、2）。この分子間架橋の反応を担うのがリシルオキシダーゼという酵素で、リシルオキシダーゼを欠損させたマウスは膠原線維・弾性線維が脆弱なため、大動脈や横隔膜が破れて生後すぐ死んでしまうことが過去の研究で分かっています。

しかし、このリシルオキシダーゼがどのように活性化されているのか、調節する機構はよく分かっていませんでした。一方、Fibulin-4 という分泌タンパク質を欠損させたマウスはリシルオキシダーゼ欠損マウスと全く同じ症状を示すことが分かっていますが、Fibulin-4 の機能はわかっていませんでした（次ページ図3）。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

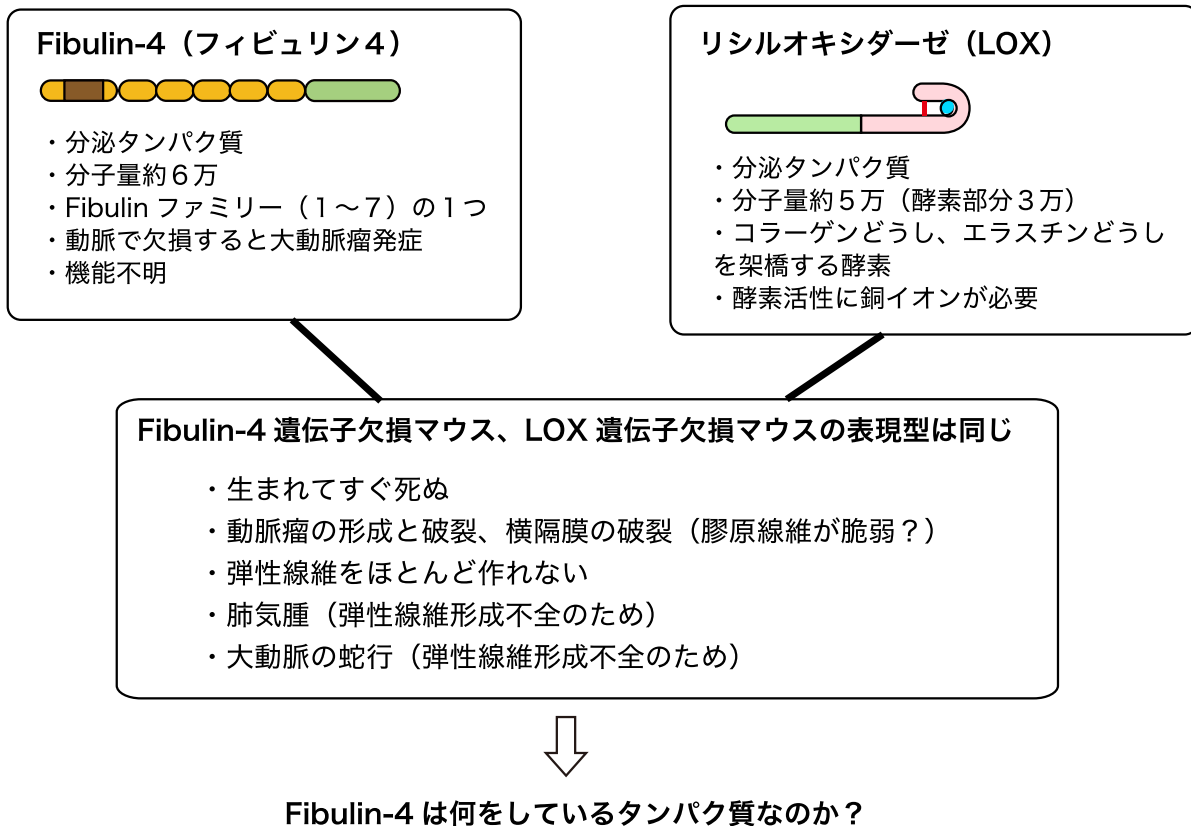


図3. 本研究の研究目的

<本研究の概要>

- ①Fibulin-4 遺伝子欠損マウスの組織中にリシルオキシダーゼは通常量存在していましたが、電気泳動での流れ方がやや遅いという違いがありました(図4)。
- ②Fibulin-4 欠損細胞から精製したリシルオキシダーゼの酵素活性は弱いことがわかりました(図5)。
- ③質量分析法にて酵素活性中心である LTQ (lysine tyrosyl quinone) という構造の有無を調べたところ、Fibulin-4 欠損細胞から精製したリシルオキシダーゼには LTQ がほとんどできていないことがわかりました(図6)。
- ④LTQ の形成には銅イオンが必要ですが、Fibulin-4 欠損細胞から精製したリシルオキシダーゼには銅イオンがあまり結合していないことがわかりました(図7)。
- ⑤Fibulin-4 は銅イオントランスポーターATP7A とリシルオキシダーゼの両方に結合し、リシルオキシダーゼの銅イオン取り込みを促進していると考えられました。
- ⑥培地に添加した Fibulin-4 もリシルオキシダーゼの活性化をおこせることから、細胞が Fibulin-4 を取り込んで利用する経路があることがわかりました。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室(岡田)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

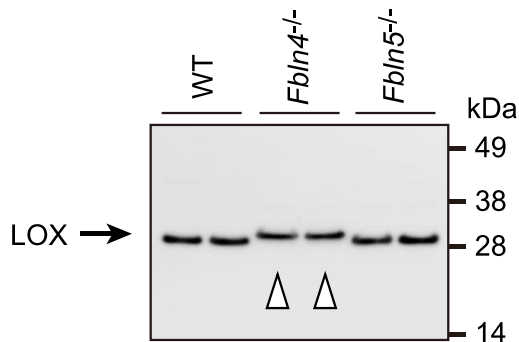


図4. Fibulin-4 遺伝子欠損マウスの作るリシルオキシダーゼ (LOX) は電気泳動での流れ方が少し遅い

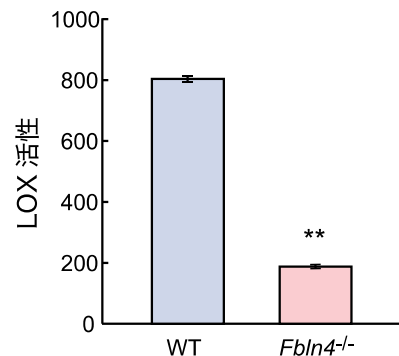


図5. Fibulin-4 遺伝子欠損細胞の作るリシルオキシダーゼ (LOX) は活性が低い

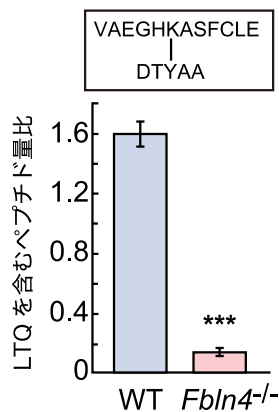


図6. Fibulin-4 遺伝子欠損細胞の作るリシルオキシダーゼには活性中心 (LTQ) がほとんどない

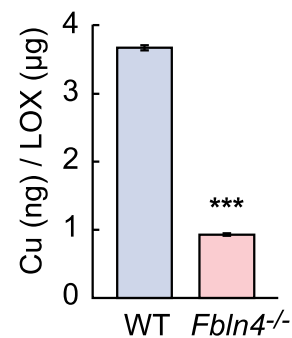


図7. Fibulin-4 遺伝子欠損細胞の作るリシルオキシダーゼには銅イオンがあまり結合していない

< 本研究の成果 >

今回、リシルオキシダーゼが活性化するために Fibulin-4 が必須の役割を果たしていることが明らかになりました。Fibulin-4 はリシルオキシダーゼの銅イオン取り込みに必須であり、引いてはリシルオキシダーゼの活性そのものに必須であるということになります。本研究ではその詳しい仕組みを明らかにしただけでなく、一旦分泌された Fibulin-4 が再び細胞内に取り込まれて利用されるという、予想外の経路があることも分かりました (次ページ図8、9)。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (岡田)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

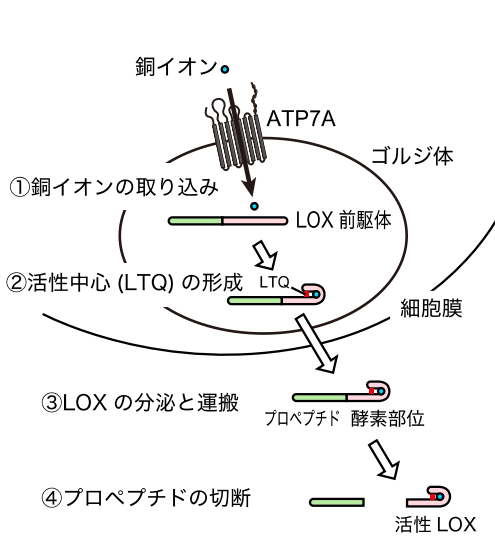


図8. これまで考えられてきたリシルオキシダーゼ (LOX) の活性化機構

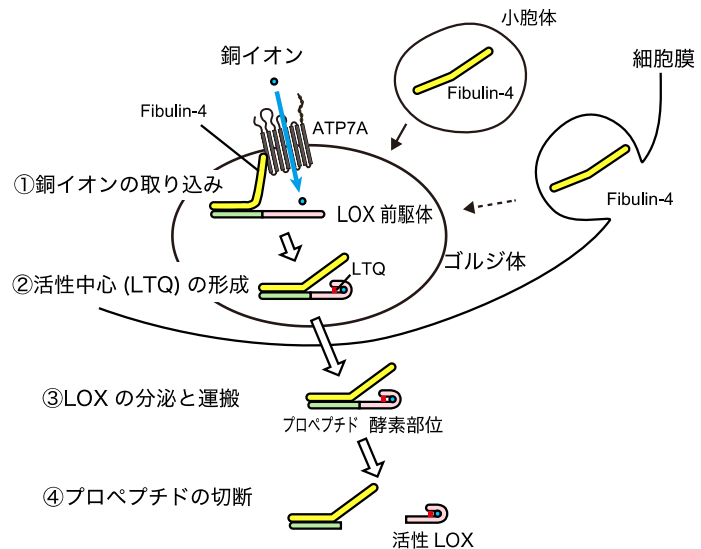


図9. 今回明らかになったリシルオキシダーゼ (LOX) の活性化における Fibulin-4 の必須の役割。Fibulin-4 は LOX への銅イオン取り込みとそれに引き続く活性中心 (LTQ) 形成に必要な。

<本研究の意義・今後の展開>

「線維化」という症状は過剰な膠原線維の形成によって生じるもので、肺線維症、肝硬変や各種の膠原病で問題になるほか、がんについても線維化を伴うものは成長が早くて予後不良であることが知られています。今回の研究は、こうした線維化を伴う病気の治療について、新たな切り口となる可能性があります。

また、弾性線維は加齢により失われ、皮膚がたるんだり動脈が硬くなったりするほか、肺気腫などの病気の原因となります。現在は弾性線維を再生する薬がありませんが、今回弾性線維が形成される仕組みの重要部分を明らかとしたことによって、弾性線維の再生に一步近づいたといえます。

<研究チーム>

学校法人関西医科大学 薬理学講座

教授：中邨 智之

准教授：赤間 智也

講師：三木 貴雄

助教：北川 香織

国立大学法人京都大学医学部附属病院形成外科

助教 (元)：野田 和男

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (岡田)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

リリース先：大阪科学・大学記者クラブ、文部科学記者会、
科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ

2020年11月26日

No.000152



PRESS RELEASE

京都第一赤十字病院救急科

副部長：堀口 真仁

国立大学法人徳島大学先端酵素学研究所

名誉教授：谷口 寿章

助 教（元）：谷口 貴子

国立大学法人千葉大学大学院薬学研究院

教 授：小椋 康光

博士研究員：高橋 一聡

Washington University, Department of Cell Biology and Physiology

Professor：Robert P. Mecham

University of North Carolina, Chapel Hill, Department of Periodontology, School of Dentistry

Professor：山内 三男

研究員：寺嶋 雅彦

6

< 本件研究に関するお問合せ先 >

学校法人関西医科大学

薬理学講座 教授

中邨 智之

大阪府枚方市新町 2-5-1

TEL：072-804-0101

E-mail：nakamtom@hirakata.kmu.ac.jp

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp