

弾性線維形成のメカニズム

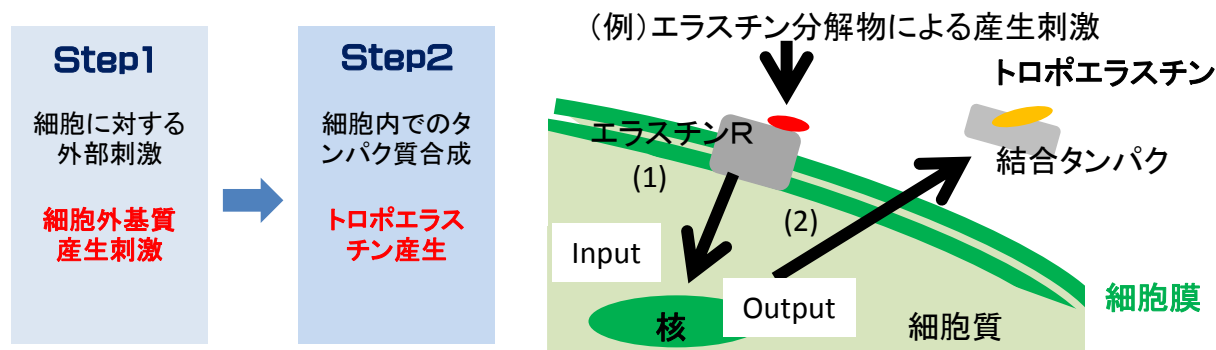
生体組織は細胞と細胞外基質から作られます。細胞外基質は細胞を支える足場の役割を果たします。この足場の特性が生体組織の硬さや伸縮性を決めます。主な足場として、剛性・硬さを調節する主成分が**コラーゲン**の膠原線維、伸びを調節する主成分が**エラスチン**の弾性線維、その隙間の水分を保持する主成分が**ヒアルロン酸**の複合糖質の3種類があります。

弾性線維の形成機構は完全には解明されていません。原因の一つとして弾性線維は生体組織の中で、もっとも溶解させにくい部分であり、つまり研究しにくい対象でもあったからです。生化学的研究でも材料化学的应用研究でも不溶性という性質は、研究を進める上での大きな障害でした。

近年、可溶化技術や遺伝子工学の発展により、弾性線維の形成に関与する分子はエラスチンだけではなく、フィブリリンやフィブリンといった線維形成誘導因子、リシルオキシダーゼといった酵素、エラスチンバイディグプロテインなどのレセプター分子や分子シャペロン、それ以外にも多くの分子が関わる複雑なシステムで弾性線維が形成されることが示唆され始めています。弾性線維の主役はエラスチンであることは間違いないのですが、エラスチンを弾性線維として正常に作り上げるには、他の多くの分子の助けが必要になります。またエラスチンを産生する細胞の能力や刺激の感受性は、成人になると大きく減少すると考えられていましたが、細胞・組織の再生研究や分化の研究から、細胞自体のエラスチン産生を増加させることは可能であることがわかっています。

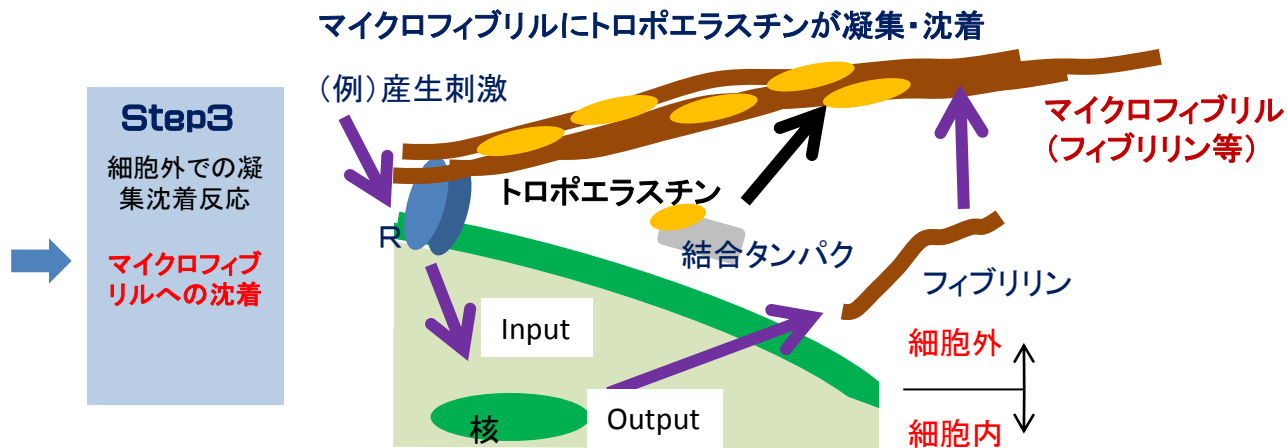
ここでは弾性線維が形成される様子を簡単に順を追って解説していきます。

Step1およびStep2: 通常、細胞は外部の刺激を、細胞表面の受容体あるいは細胞内部に取り込んだ後の受容体で受けとります。そこで細胞内部にその情報を酵素の活性化という方法により伝え、細胞核内でエラスチンの前駆体であるトロポエラスチンの遺伝子の発現を促します。その後トロポエラスチンが合成され、細胞表面まで運ばれ、細胞の外に出されます。

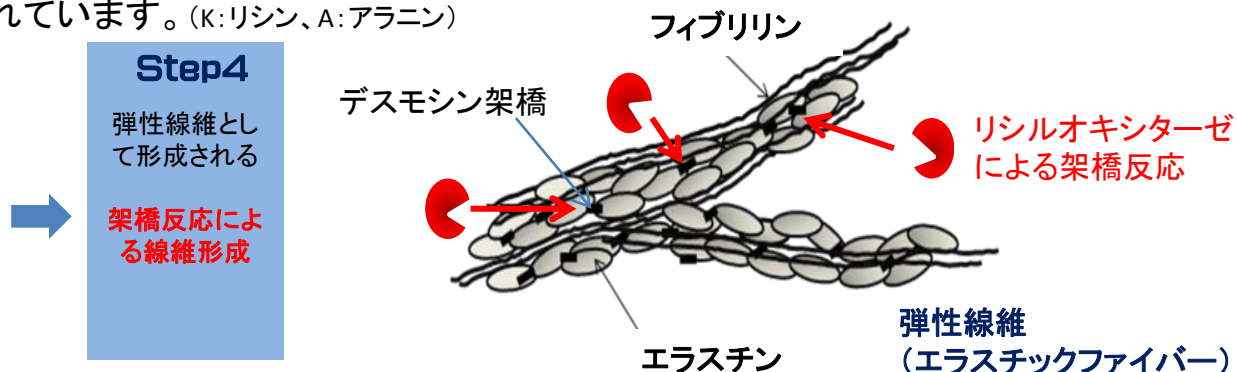


弾性線維形成のメカニズム

Step3: 弾性線維は細胞を支える伸縮性足場ですが、弾性線維を形成するためにも足場が必要になります。これは細胞内で作られたトロポエラスチンが、細胞外に出る際にばらばらにならずに、細胞周辺で弾性線維として形成されるための、マイクロフィブリルと呼ばれる微細繊維の形成をいいます。このマイクロフィブリルに対し、トロポエラスチンが移動し、コアセルベーションと呼ばれる凝集反応で結合し分子密度が高い状態になります。この移動や結合に関しても多くのエラスチン結合タンパクが関与しています。中でもマイクロフィブリルには**フィブリリン**が多く含まれます。また最近ではファイブリン5といった補助分子の寄与も重要と報告されています。弾性線維を調べると、こうした分子以外にもまだ数多くの分子が存在することがわかってきていますが、不明な点が多いです。



Step4: その後、マイクロフィブリルに結合したトロポエラスチンに対し、リシルオキシターゼと呼ばれる酵素が結合し、トロポエラスチン中のアミノ酸配列のうち隣り合わない2~4のリシン側鎖(KAAKまたはKAAAKなど)に対し作用することで、側鎖間で架橋され、しっかりした弾性線維が形成されます。リシン側鎖4つから形成される架橋はデスモシンと呼ばれるエラスチン特有の強靱な架橋構造として知られています。(K: リシン、A: アラニン)

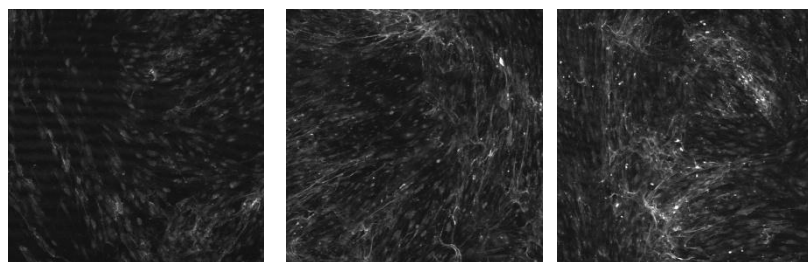


水溶性フィブリンによる弾性線維形成促進

【細胞外基質研究所 研究成果】

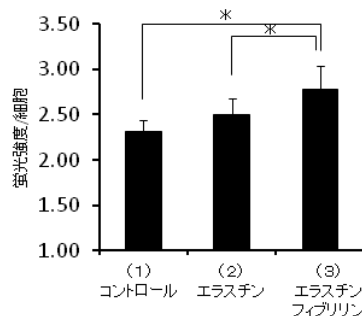
弾性線維形成評価として、培養ヒト皮膚線維芽細胞の培養液中に、**アイソタイプ型エラスチンE**と**水溶性フィブリン**を添加し10日間培養した後、免疫染色による観察および、イメージアナライザによる弾性線維量の定量(蛍光強度/細胞)を行いました。その結果、無添加で培養したコントロール群に比べて、アイソタイプ型エラスチンEを添加した条件ではその線維量が増加し、更に水溶性フィブリンを同時に添加した条件では、最も弾性線維量が多くなることがわかりました。この結果をイメージアナライザにより定量化すると、わずか10日間の培養でアイソタイプ型エラスチンEを添加したもので10%、同時に水溶性フィブリンを添加した条件で20%弾性線維の形成量が高まることが確認されました。

この結果は、添加した分子が弾性線維になったのではなく、弾性線維形成に必要な分子の産生刺激(Step1)としての効果とであったことを意味しています。



(1)コントロール (2)エラスチンE添加 (3)エラスチン+フィブリン添加
白い線維状の部分が弾性線維、点に見えるのが線維芽細胞の細胞核

* アイソタイプ型エラスチンE: 高分子量で水溶性の加水分解エラスチンEのこと(豚由来)



弾性線維に関わるエラスチンや、それ以外のこうした関連分子が、細胞から細胞外に産生され、細胞のまわりにどのようにして弾性線維を形成するかの詳細な解明は、今後、動脈硬化症、肺線維症、皮膚弛緩症や靭帯骨化症などの、弾性線維異常が関係すると思われる数多くの疾患の原因やその治療法の開発に非常に重要であると期待されています。