

2005年（第21回）日本国際賞受賞者 2005 (21st) Japan Prize Laureate



エルキ・ルースラーティ博士（アメリカ合衆国）

バーナム研究所教授
1940年生れ

Dr. Erkki Ruoslahti (United States of America)

Distinguished Professor, The Burnham Institute
Born in 1940

インテグリン結合 RGD ペプチドから血管ホーミング ペプチドまで

今回の日本国際賞は、RGD 細胞接着配列の発見、また細胞外マトリックスタンパク質中のこの配列を認識する、細胞表面の受容体の発見に対するものです。RGD にまつわる話はそもそも、私がカリフォルニア工科大学で博士研究員をしていた1968～70年にさかのぼります。同大学では、発生と組織構造の維持過程で細胞の位置を誘導する、ジップコードのような認識システムの存在を仮定する研究者がいました。私は当時すでに癌に関心を持っており、もし細胞の動きや位置を誘導する認識システムが存在するならば、癌細胞にはその異常が見られるはずだと考えました。癌細胞は位置に関する規則に従わないからです。自分の研究室を持ったならこのことを研究しようと私は決心しました。

後にヘルシンキ大学ウィルス学教室の主任教授となった Antti Vaheri 博士とともに、私は細胞認識を媒介すると思われる細胞表面のタンパク質を分離する実験を行いました。その結果、正常な線維芽細胞の表面には存在するが、レトロウイルスにより形質変換させた線維芽細胞には存在しないタンパク質を発見しました。私たちはまた早い段階で、このタンパク質が通常のプラズマ中存在することも発見しました。Vaheri

博士の共同研究者となった Deane Mosher 博士とともに、私たちは後にこのタンパク質をフィブロネクチンと名づけました。フィブロネクチンの発見を主張したのは私たちだけではなく、その正体が明らかになるにつれ、他の研究室にも権利があることが分かりました。

私たちはその後何年か、正常細胞と悪性細胞におけるフィブロネクチンの特性を調べ、1977年、Eva Engvall 博士と私はフィブロネクチンが変性コラーゲン（ゼラチン）と結合することを発見しました。この発見により、ほぼ無限量のフィブロネクチンをプラズマから分離できるようになったのです。これをもとに私たちはフィブロネクチンの活性領域を研究し、すぐに細胞接着領域に着目しました。才気あふれる博士研究員の Michael Pierschbacher が研究室に加わったことで、この研究は大きく加速しました。彼が見つけたモノクローナル抗体を使って、細胞接着を促す、フィブロネクチンの小さな断片を分離することができました。この断片は配列を決定すると108アミノ酸から出来ていることが分かりました。次にこの配列をカバーする合成ペプチドをテストし、ペプチドを徐々に短くすることで活性テトラペプチドにたどり着きました。また、1番

目の(C末端の)アミノ酸は変えることができ、主配列をアルギニン-グリシン-アスパラギン酸というトリペプチド(RGD)と決定しました。以降、このペプチドはショウジョウバエからヒトにいたるまで幅広い種の細胞接着の重要な認識配列の一つであることが示されています。

私たちは、フィブリノゲンとコラーゲンがRGD依存性の細胞接着タンパク質として機能しうるのではないかと、またウイルスがフィブロネクチンをまねて哺乳類細胞に結合するのではないかと提起しました。またRGDペプチドが、血小板凝集、悪性細胞の侵襲・転移など、接着依存性の生理的・病理的プロセスの阻止に有効であると予想しました。こうした予測は正しかったことが後に判明します。

当時、私たちはRGD配列を発見しましたが、フィブロネクチンとの結合を仲介する細胞受容体やその他の接着タンパク質は特定されていませんでした。私の研究室の博士研究員だったオーストリア出身のRobert Pytelaは、フィブロネクチンの細胞接着箇所からRGDペプチドを取り出し、フィブロネクチン受容体とビトロネクチン受容体という2つのRGD結合受容体を単離することに成功しました。これらの受容体はインテグリンとして知られる受容体ファミリーの最初の構成員となりました。

フィブロネクチン受容体とビトロネクチン受容体は異なるタンパク質リガンドを認識しましたが、それぞれのケースで認識はRGD配列に基づいていました。この発見は非常に興味深いと思われました。これはまさに私が1970年に探し始めたもの、すなわち免疫系の認識に似た細胞表面の認識システムです。15年かかりましたがミッションは達成され、私たちはサイエンス誌に一連の顛末をまとめた、良く引用されることになった総説を書きました(Ruoslahti and Pierschbacher, 1987)。

RGDとRGDのパラダイムは疾病治療薬を生

み出しました。さまざまなRGD依存性インテグリンを比較することによって、私たちはRGDペプチドが特定のRGD依存性インテグリンに選択的に働くようデザインできることを示しました(Pierschbacher and Ruoslahti, 1987)。他のインテグリンはRGDに関連した配列のペプチドによって同様に抑制されます(とくにアスパラギン酸残基はさまざまなインテグリンリガンドに共有されます)。実際、製薬会社は、私たちの当初のRGDペプチドよりはるかに効き目があり、特定のインテグリンに特異性の高いRGDタイプの化合物を開発しています。血小板凝集を抑制する変形RGDペプチドやRGDペプチド模倣薬は、血管形成後の再狭窄の予防薬として販売されています。 $\alpha 4 \beta 1$ インテグリンを抑制する化合物は炎症反応の抑制に利用され、 $\alpha v \beta 3$ インテグリンの抑制剤は抗血管新生剤として期待されます。その他にも新たな応用例が出現しそうです。

私はフィブロネクチンやRGDに私を導いた同じパラダイム、すなわち、細胞はいかにして体内でしかるべき位置を見つけるのか、転移する悪性細胞はどこが異常なのかに基づいて研究を続けています。私たちは個々のインテグリンに対するRGDペプチドを同定するために、ファージ上のペプチドライブラリーを利用していました。そこでふと、生きたネズミにファージライブラリーを適用して、腫瘍の転移に関与する可能性のある血管の特異性を検出できないかと考えました。予想は当たり、私たちが分析した組織はその脈管構造上に特定の目印を持っていることが分かりました。そして私たちは肺の脈管構造に結合して転移に関与する腫瘍分子であるmetadherinを同定しました。また、生体内ファージスクリーニング法を用いて、腫瘍を狙い撃ちするペプチドを分離するとともに、このペプチドに医薬品や医薬品様の分子を結合させると医薬品の効用が増し、副作用が減ることを示しました。RGD配列とインテグリンはすでに臨床医学に影響を及ぼしています。こうした新しいペプチドやその血管受容体も疾病治療に役立つことを望んでいます。