

低親和性 EGFR リガンドが長距離シグナル伝達分子であることを発見

—くっつきにくい方が遠くまで到達できる—

概要

増殖因子は、細胞の増殖や分化を促進するタンパク質の総称であり、細胞表面の受容体に結合することで多様な生体機能を制御します。しかし、我々の体には似た性質を持つ複数の増殖因子が存在するものの、それぞれの機能や複数の増殖因子が必要な理由については十分に解明されていませんでした。

京都大学医学研究科の松田道行客員教授、出口英梨子博士課程学生、寺井健太准教授（現：徳島大学教授）らの研究グループは、蛍光顕微鏡技術を用いて上皮成長因子受容体（EGFR）^{*1} リガンド^{*2} ファミリーを解析しました。その結果、受容体への結合能の低いリガンドがより速く遠くの細胞を活性化できることを発見しました。この発見により、低親和性リガンドが皮膚創傷部位の細胞遊走を誘導し、シグナルを遠方に伝達することで傷の修復を促進していることが明らかになりました。

本研究により、一見似た性質を持つ増殖因子の個別の特性と、生体内における新たな機能を明らかにしました。本研究で得られた知見は、細胞間コミュニケーションの理解や皮膚疾患の治療法開発などの幅広い分野への応用が期待されます。

本成果は、2024 年 11 月 14 日に国際学術誌「*Cell Reports*」にオンライン掲載されました。

低親和性EGFRリガンドは長距離シグナル伝達分子である

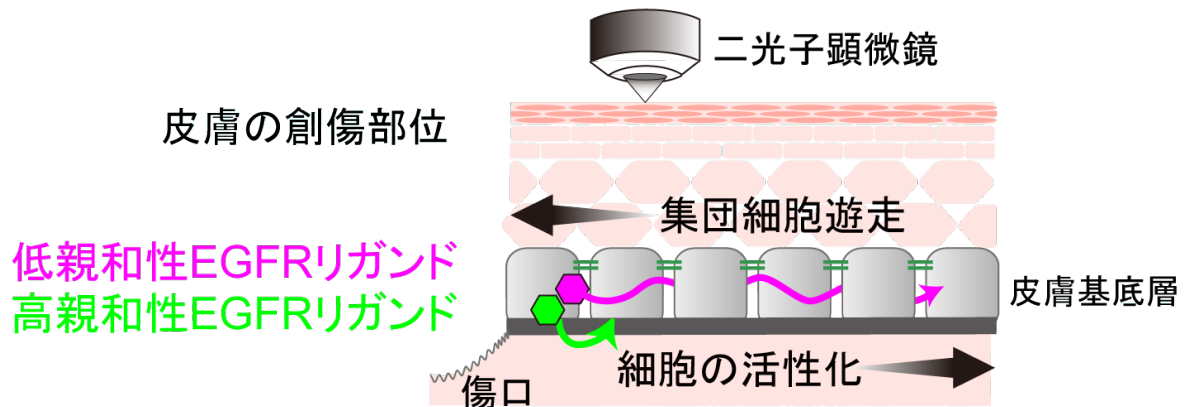


図: 低親和性 EGFR リガンドは皮膚創傷部位の細胞を遊走させるシグナルをより遠くまで伝え、傷の修復を促している

1. 背景

私たちの体を構成する細胞は、個々が単独に機能するのではなく、互いにコミュニケーションを取りながら役割を分担し、臓器や個体レベルでの機能を実現しています。このような細胞間コミュニケーションを担う情報伝達の1つに、EGFR リガンドをはじめとする増殖因子があります。特定の環境下では、EGFR リガンドを受け取った細胞が、次に EGFR リガンドを分泌する細胞となり、周囲の細胞を活性化させることで細胞の活性化情報を伝達しています。この EGFR リガンドを介した「伝言ゲーム」のような情報伝達形式は、細胞の増殖、分化、遊走など様々な生体機能の維持に携わる、非常に重要なシグナル伝達経路です。

我々のこれまでの研究により、傷口修復の際の集団遊走に EGFR シグナルが必要であることが明らかになっていました (Hino et al., Dev Cell, 2022; Hino et al., Dev Cell, 2020; Aoki et al., Dev Cell, 2017)。一方で、EGFR シグナルを活性化する EGFR リガンドは7種類存在しますが、それらの個別の機能や、どの EGFR リガンドが集団遊走において重要なのかは不明でした。そこで、各 EGFR リガンドの動態を蛍光イメージングで解析することで、それぞれの特徴を明らかにすることを目的として本研究を実施しました。

2. 研究手法・成果

本研究では EGFR リガンドの分泌を制御できる化学遺伝学ツールと、生きた細胞内で細胞の活性状態をモニターできる蛍光バイオセンサーを用いて観察を行い、EGFR リガンド分泌時の周囲細胞の活性を調べました。その結果、EGFR への結合親和性の低いリガンドの方が、高いリガンドに比べ、速く遠くまで周囲細胞を活性化できることを見出しました（下図）。さらに詳細な解析により、EGFR リガンドの細胞間拡散が受容体との結合親和性だけでなく、細胞間接着の有無の影響を受けることが判明しました。このような条件が揃った上皮細胞^{*3}では、低親和性リガンドが速く遠くまでシグナルを伝達できることが明らかになりました。

そこで、低親和性リガンドの1つである EREG を欠損するマウスを作製し、二光子顕微鏡を用いて、EREG が生きたマウス体内でどのような機能を持つのか調べました。その結果、マウス皮膚基底層の傷口において、EREG が EGFR シグナルを傷口からより離れた細胞まで伝達し（下図）、傷口に向かって皮膚の細胞を遊走させ、傷の修復を促していることが明らかになりました。この結果は、低親和性リガンドの新たな機能を発見し、複数ある EGFR リガンドの生理的意義を説明するものです。

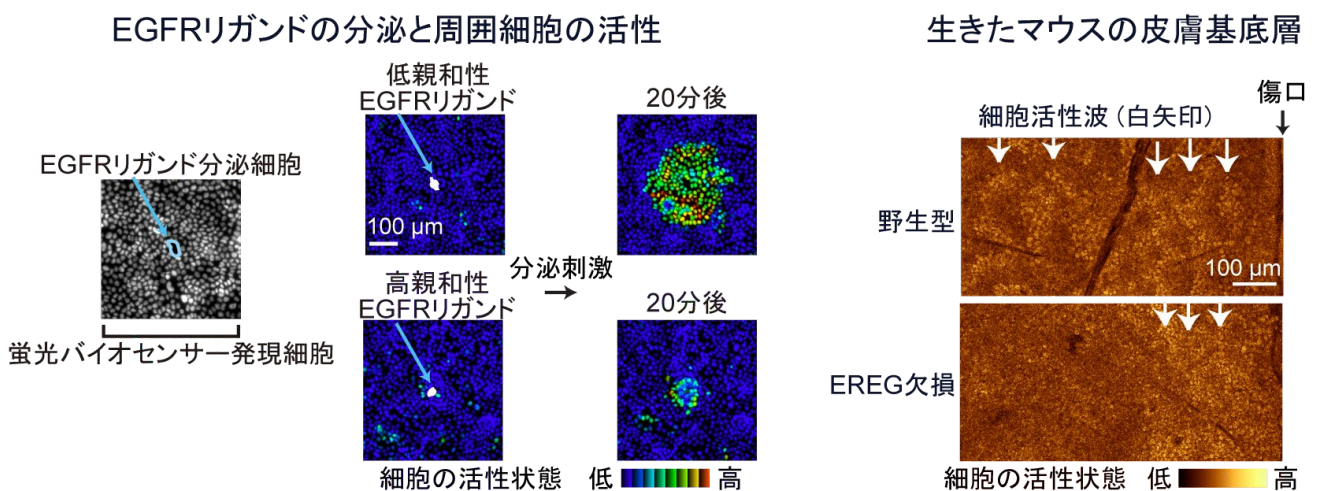


図: 低親和性 EGFR リガンド(EREG)は、上皮細胞においてより遠くの細胞を活性化する

3. 波及効果、今後の予定

本研究の成果により、複数ある EGFR リガンドの特異的な機能の 1 つが明らかになりました。皮膚では EGFR リガンドが伝達するシグナルが重要であると考えられており、例えば抗がん剤の EGFR 阻害剤の副作用は皮膚疾患として現れることや、皮膚の傷において EREG が増加することが報告されています。本研究で得られた知見は、皮膚疾患や傷の新たな治療法の開発につながることを期待されます。

さらに、低親和性リガンドの EREG や AREG は皮膚以外にも、大腸がんや胃がんをはじめとする様々ながんで異常増加していることが知られています。このため、本研究で明らかになった低親和性リガンドによるシグナル伝達メカニズムは、がんの新たな治療法開発にも貢献する可能性があります。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（21H05226「超高感度バイオマーカー・ウイルス検出を実現する人工細胞センサーのボトムアップ構築」、21H02715「マウス生体内イメージング技術と光遺伝学ツールを用いた腫瘍微小環境の解明」、19H00993「細胞増殖因子情報伝達系の活性波による細胞集団移動制御機構」、20H05898「グリア細胞間情報伝達の可視化」）、科学技術振興機構（JST）ムーンショット型研究開発事業（JPMJMS2022「生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦」）、National Institutes of Health grants（GM148363、CA089151）、JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム JPMJSP2110 の支援を受け、実施しました。

<用語解説>

***1 上皮成長因子受容体（Epidermal Growth Factor Receptor、EGFR）：**細胞膜に存在する受容体型チロシンキナーゼで、増殖因子と結合することで細胞の増殖、分化、遊走などを制御するシグナル伝達を担うタンパク質です。

***2 EGFR リガンド：**EGFR に結合する 7 種類のタンパク質群の総称。細胞外に分泌され、EGFR に結合し、EGFR を活性化する。

***3 上皮細胞：**体の内外の表面を覆い、物質の吸収、分泌、保護、感知などの機能を担う細胞。細胞同士で強固に結合し、組織内外を隔てるバリアとしても機能する。

<研究者のコメント>

「本研究では複数ある EGFR リガンドの細胞外の動きを定量的に解析し、その 1 つである EREG が皮膚創傷治癒に機能していることを発見できました。しかし、EGFR リガンドの分泌量は組織や細胞によって異なるため、皮膚以外の場所では、どのリガンドがどのように働いているのか、まだ分かっていません。EGFR リガンドを介した細胞間コミュニケーションの全体像を、今後の研究でさらに明らかにしていきたいと考えています。」（出口英梨子）

<論文タイトルと著者>

タイトル：Low-affinity ligands of the epidermal growth factor receptor are long-range signal transmitters in collective cell migration of epithelial cells（低親和性 EGFR リガンドは細胞集団遊走における長距離シグナル伝達分子である）

著 者：出口英梨子、林杼豪、平山大記、松田樹生也、田邊彰、隅山健太、築地真也、大谷哲久、古瀬幹夫、

Alexander Sorkin、松田道行、寺井健太

掲 載 誌 : *Cell Reports* DOI : 10.1016/j.celrep.2024.114986