

メカノセンサー

高橋 賢

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 システム生理学

Mechanosensor

Ken Takahashi

Department of Cardiovascular Physiology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

はじめに

力学的な刺激に対する生体の応答が、発生、細胞の分化・増殖、感覚機構などの生命機能や、がんの病態などと不可分にかかわっていることが、益々明らかになってきている。力学的刺激の受容、すなわちメカノセンシングのしくみを理解することは、細胞の分化・増殖の調節が核となる再生医療や、がんの新しい治療戦略を考える上で大きな手がかりとなる。本稿ではメカノセンシングの機能を果たす構造体であるメカノセンサーについて概説する。

メカノセンサーとは？

メカノセンサーは力学的な刺激を感知する構造体だが、我々の身体は、それ自体がメカノセンサーであるともいえる。例えば音波を感知する聴覚機構について見ると、耳管の円筒構造はその長さとの比率から、特に音声の周波数帯域の音波を共振させて音圧を上げ、鼓膜に伝達させる。鼓膜に伝わった音圧は、槌子のように配置された耳小骨により20倍以上に増幅されて蝸牛管に達する¹⁾。蝸牛管内の基底膜の線維は、

管の始点から終点まで硬さの勾配がある。硬い基底膜は高い音に共鳴し、柔らかい基底膜は低い音に共鳴する。これにより我々は音の高低を聴き分けることができる。音波は蝸牛管内の内耳有毛細胞の毛を振動させ、毛の先端の機械感受性イオンチャネルを開口させ、細胞の膜電位を変化させる。内耳有毛細胞の膜電位変化は聴神経を興奮させ、脳に聴覚情報を伝達する。

このように、メカノセンサーは器官レベルから分子レベルまで考えることができる。細胞小器官から分子レベルのセンサーとして一次繊毛 primary cilium, グリコカリクス, 脂質二重膜, G蛋白質共役受容体 (GPCR), インテグリン, カドヘリン, 機械感受性イオンチャネル, 受

容体チロシンキナーゼなどを挙げることができる (図)。幹細胞に始まり、神経細胞, 血管内皮細胞, 心筋細胞や骨細胞などは、類似あるいは共通のメカノセンサーを持っている。

一次繊毛

細胞から長く突出する一次繊毛は、脊椎動物のほぼすべての細胞において、ライフサイクルのいずれかの時点で形成される²⁾。突起の内部で繊毛の骨格をなすのは微小管である。一次繊毛は発生過程の左右非対称性や、幹細胞の増殖・分化に関わっているほか、血管内皮細胞では血流の感知に関与している。腎細胞の一次繊毛上には機械感受性イオンチャネル TRPP2 (別名 polycystin-2) が発現しており、尿細管中の液体の

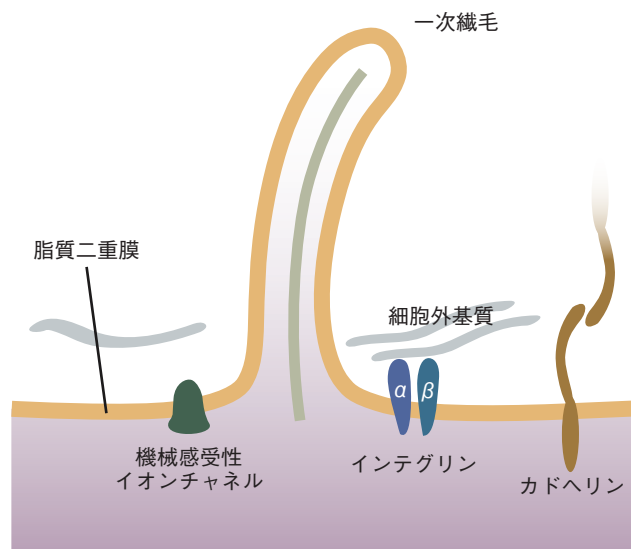


図 細胞上のメカノセンサーの概説

平成28年1月受理
 〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
 電話：086-235-7119
 FAX：086-235-7430
 E-mail：takah-k2@okayama-u.ac.jp

流れを感知していると考えられている。この TRPP2 遺伝子の変異は多発性嚢胞腎症を惹起する³⁾。

インテグリン

インテグリンは α および β サブユニットから構成される2量体の膜蛋白質で、細胞外基質と結合して細胞の位置を固定する錨のような役割を果たしつつ、細胞内の他の蛋白質と複合体を形成してメカノセンシングを行う。インテグリンと複合体を形成する蛋白(adhesome)は200種類ほど知られている⁴⁾。インテグリンは細胞内で細胞骨格と結合して張力を発生し、細胞外環境の硬さを感知している。インテグリンを始点とするメカノセンシング経路は、幹細胞から骨・神経などへの分化を誘導する他、細胞の増殖、生存、遊走や侵入を調節する⁵⁾。

機械感受性イオンチャンネル

機械感受性イオンチャンネルは、圧力やせん断応力に応じて構造変化し、イオンの透過性を変化させる。脂質二重膜に張力を付加した時の機械感受性イオンチャンネルの構造変化は、分子動力学シミュレーションによってシミュレートすることが可能であり、その例として大腸菌 MscL チャンネルにおける膜貫通ヘリックスの傾きが挙げられる⁶⁾。機械感受性イオンチャンネルが関与するプロセスは幅広く、触覚、細胞容量調節、シナプス形成、心拍数調節、不整脈、肺動脈高血圧、筋ジストロフィー、腫瘍形成や、前述の多発性嚢胞腎症を含む⁷⁾。機械感受性イオンチャンネルのメカノセンシング機構として、

脂質二重膜のみで作動可能な二重膜機構(bilayer mechanism)と、細胞骨格などの構造物との結合を要する骨格結合機構(tethered mechanism)とがある⁸⁾。

脂質二重膜

Bilayer mechanism で作動する機械感受性イオンチャンネルが存在することは、脂質二重膜が膜蛋白質に力を伝達する役割を果たすことを暗示する。脂質二重膜は水に接する外側の親水性の部位では張力を、内部の疎水性の部位では圧力を生じており、前述の機械感受性イオンチャンネルなどの膜蛋白は常にこの力に曝されている⁹⁾。脂質二重膜を構成するリン脂質の「脚」を構成するアシル鎖は様々な長さのものがあり、長さの違いは機械感受性イオンチャンネルの機械刺激に対する感度に大きくかわっている。アシル鎖の長さの分布が二重膜の内側と外側で異なる場合、曲面ができる。膜蛋白周辺の脂質二重膜が曲面を構成する場合、二重膜の内側と外側とでは張力の分布(pressure profile)が異なった状態となり、機械感受性イオンチャンネルの活動に影響を与える。

おわりに

我々の身体を構成する組織は常に力学的な刺激を受けており、事実上あらゆる細胞はメカノセンサーを介してそれに応じる仕組みを備えている。生体のメカノセンシングは、胚形成や組織の分化・増殖など生命活動の根幹に関与している。メカノセンシング機構に関する知見は、幹細胞から神経や心筋など特定の組織へ

分化誘導する再生医療分野において成果を上げつつある。メカノセンサー研究のさらなる発展により、がん治療を含め医学の幅広い分野への貢献が期待される。

文 献

- 1) 聴覚：ガイドン生理学 原著第11版，御手洗玄洋総監訳，エルゼビア・ジャパン，東京(2010) pp682-693.
- 2) Liu YS, Lee OK : In search of the pivot point of mechanotransduction : mechanosensing of stem cells. Cell Transplant (2014) 23, 1-11.
- 3) Kottgen M : TRPP2 and autosomal dominant polycystic kidney disease. Biochim Biophys Acta (2007) 1772, 836-850.
- 4) Zaidel-Bar R, Geiger B : The switchable integrin adhesome. J Cell Sci (2010) 123, 1385-1388.
- 5) Larsen M, Artym VV, Green JA, Yamada KM : The matrix reorganized : extracellular matrix remodeling and integrin signaling. Curr Opin Cell Biol (2006) 18, 463-471.
- 6) Takahashi K, Oda T, Naruse K : Coarse-grained molecular dynamics simulations of biomolecules. AIMS Biophys (2014) 1, 1-15.
- 7) Takahashi K, Matsuda Y, Naruse K : Mechanosensitive ion channels. AIMS Biophys (2016) (in press).
- 8) Martinac B : The ion channels to cytoskeleton connection as potential mechanism of mechanosensitivity. Biochim Biophys Acta (2014) 1838, 682-691.
- 9) Teng J, Loukin S, Anishkin A, Kung C : The force-from-lipid (FFL) principle of mechanosensitivity, at large and in elements. Pflugers Arch (2015) 467, 27-37.