

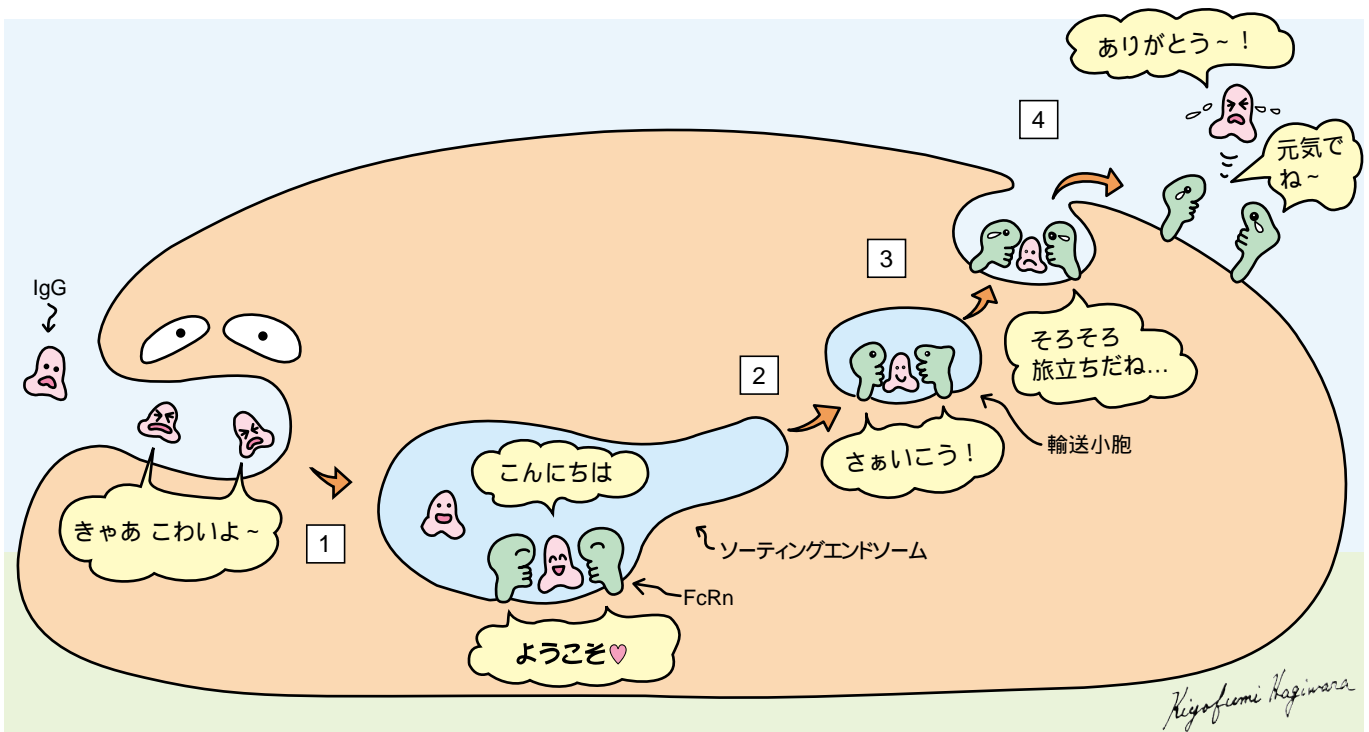
ライフサイエンスロマン紀行 その7. IgGトランスサイトosisの旅(後編)

萩原 清文*作

多田 富雄**監修

IgGトランスサイトosisの旅 - 締めくくりの今回は、IgGが細胞外へ旅立つ様子をのぞいてみよう。舞台は前回に引き続いてヒト血管内皮細胞である¹⁾。(前回のあらすじ：血管内皮細胞によって細胞外液ごと丸のみされたIgGは、ソーティングエンドソームで待ちかまえているFcRnに抱きとめられてリソソームによる分解を免れる。そして、命からがらソーティングエンドソームから脱出したIgGは、FcRnに守られたまま輸送小胞に乗って細胞膜へ向かう²⁾。)

さて、輸送小胞が細胞膜に到達すると、輸送小胞の膜と細胞膜が接した部分で膜の融合が起こる。そして、融合した部分に小孔があき、の小孔が開くことによって輸送小胞の内容物が細胞外に分泌される。これをエキソサイトosis(開口分泌)という。たとえば、水溶性ホルモンや神経伝達物質の場合には、輸送小胞が開口した時に内容物が単純拡散によって速やかに細胞外に飛び立つ。ところがIgGの場合には、輸送小胞が開口してもしばらくの間は(少なくとも数秒間)FcRnと離れないでいる。まるで、これまで旅路を共にしてきた者同士が別れを惜しみあうかのようなのである。やがてIgGはFcRnと離れて細胞外へ旅立つのだが、IgGをリソソームによる分解から守り抜くFcRn、そしてIgGの細胞外への旅立ちを最後まで介添えるFcRnの物語は、BrownとGoldsteinが命名した“受容体介在性エンドサイトosis(receptor-mediated endocytosis)”に倣って“受容体介在性エキソサイトosis(receptor-mediated exocytosis)”と表現すべき美しい生命現象である。

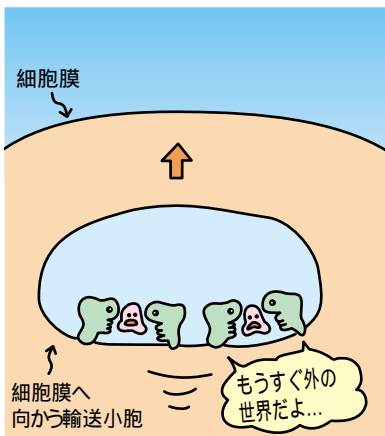


- ① 血管内皮細胞によって細胞外液ごと丸のみされたIgGは、ソーティングエンドソームで待ちかまえているFcRnに抱きとめられて、リソソームによる分解を免れる。
- ② IgGがFcRnに守られたまま輸送小胞に乗って細胞膜へ向かう。
- ③ 輸送小胞が細胞膜と接し、接した部分で膜の融合と開口が起こる。
- ④ FcRnが細胞膜に拡散するが、すぐにはIgGを手放さない。しばらく(数秒間)FcRnはIgGと結合しており、やがてIgGの旅立ちを見届ける。

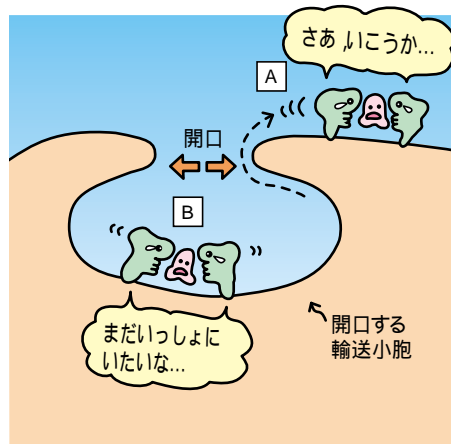
* 日本赤十字社医療センター内科
** 東京大学名誉教授

ところで、名残りを惜しみあうのはFcRnとIgG同士だけではない。IgGを抱いたFcRnを運ぶ輸送小胞は、細胞膜に近付いて融合し、小孔を開いてFcRnとIgGを細胞外液にさらすだけでなく、一旦開いた小孔を閉じて細胞内に逆戻りして、FcRnとIgGを細胞内に持ち帰ることがある。その輸送小胞は再び細胞膜に近付いて融合し、小孔を開く...というサイクルを繰り返すのだが、輸送小胞自身があたかもIgGとの別れを惜しむかのようにIgGをためらいがちに“出し惜しみ”するのである。***

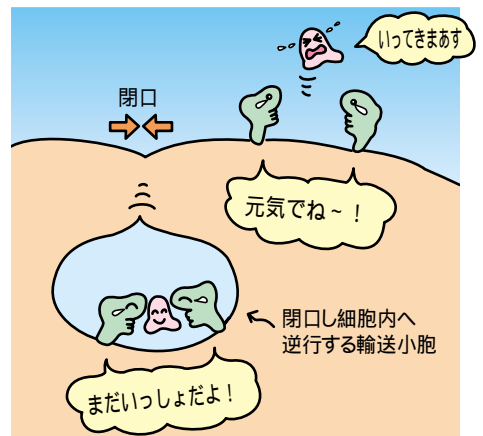
さらに驚くべきことには、輸送小胞の開口にともなって輸送小胞から細胞表面へ拡散したはずのFcRnが、まだ小孔を開ききっていない輸送小胞に舞い戻り、IgGを抱いたまま再び細胞内に戻ることさえあるという。その様子はいかにも“慈愛の分子FcRn”にふさわしく感動的である。



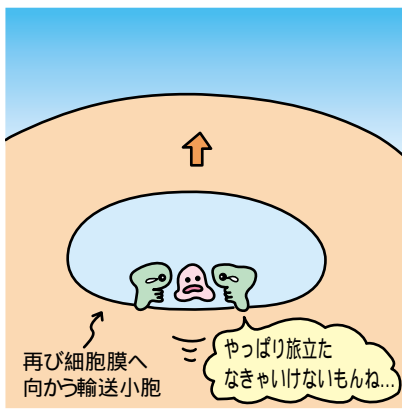
IgGを抱いたFcRnを運ぶ輸送小胞が、細胞膜に近づく。



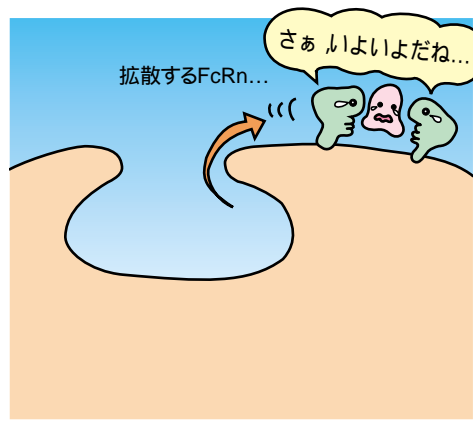
輸送小胞が細胞膜と融合して小孔を開く。この時 FcRn が細胞表面に顔を出して拡散するが (A) まだ小孔を開ききっていない輸送小胞にとどまるFcRnもいる (B)。



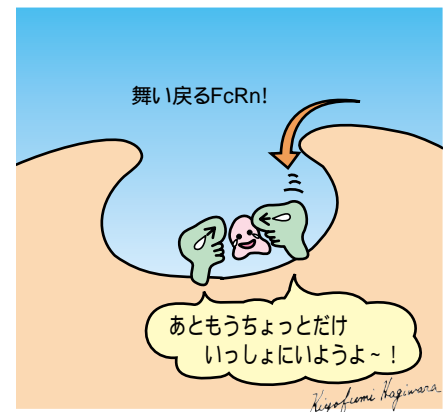
細胞表面に拡散したFcRnは、数秒間の名残を惜しんだあとIgGを手放す。一方、小孔を開ききっていない輸送小胞にとどまったFcRnは、輸送小胞が小孔を閉じて細胞内に逆戻りするおかげでIgGと別れずにすむ。



しかし、細胞内に逆戻りした輸送小胞は、なぜか再び細胞膜に近づく。



輸送小胞が細胞膜と融合して開口し、FcRnが細胞表面に拡散する。



細胞表面に拡散したはずのFcRnが、なんと小孔を開ききっていない輸送小胞に舞い戻ることさえある。そしてIgGを抱いたまま再び細胞内に戻る。それはIgGに対する愛しさの故か?

*** このようなエキソサイトーシスの様式は近年まで知られていなかった。従来知られていたエキソサイトーシスのタイプは二つあり、一つは輸送小胞の開口部分が完全に開ききって輸送小胞が細胞膜と一体化してしまうタイプ(“complete fusion”)と、もう一つは輸送小胞の開口部分がすぐに閉じて輸送小胞が細胞膜から離れるタイプ(いわゆる“kiss-and-run”)である。Oberらはこれらのタイプに属さない新たなエキソサイトーシスの様式(“prolonged release”)を極めてエレガントな手法でわれわれに示してくれた¹⁾。

1) Ober, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2004 ; 101 : 11076-81 . 2) Ober, et al. J Immunol 2004 ; 172 : 2021-9.