

接着分子インテグリンの種類ごとの接着特性 を規定する新規領域を同定

【本件のポイント】

- インテグリン $\alpha L\beta 2$, $\alpha 4\beta 7$, $\alpha V\beta 3$ などの接着性の違いを規定する新規細胞内領域 WN linker を同定
- WN linker はインテグリン活性化因子 talin1 との結合カインेटィクス^{*1}を制御
- 新規抗炎症・抗がん剤の開発に期待

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・木梨達雄）附属生命医学研究所分子遺伝学部門近藤直幸講師らの研究チームは、独自に開発した *in vivo* 分子間相互作用の一分子計測実験系を駆使して、種々のインテグリンを幅広く活性化する活性化アダプター分子 talin1 がインテグリンの種類ごとに異なる結合カインेटィクスを有することを発見しました。また、この差異に起因する、本論文で「WN linker」と名付けた、インテグリン細胞内の特定の領域も同定しました。詳しい研究概要は次ページ以降の別添資料をご参照ください。

なお、本研究をまとめた論文が米国生化学・分子生物学会発行の学術誌『Journal of Biological Chemistry』（インパクトファクター：3.9）（Volume 301, Issue 11, 110793）に掲載されました。

■ 書誌情報	
掲 載 誌	「Journal of Biological Chemistry」 https://doi.org/10.1016/j.jbc.2025.110793
論文タイトル	The nonconserved integrin cytoplasmic region determines integrin subtype-specific characteristics by modulating talin1 binding kinetics
筆 者	Naoyuki Kondo*, Kenji Fukui, Yuji Kamioka, Yoshihiro Ueda, Yoshiki Ikeda, Taiju Matsushita, Ryo Yazaki, Tatsuo Kinashi *Corresponding author

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（両角・林・佐脇）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

別 添 資 料

<本研究の背景>

インテグリンは初期発生や血管新生、がんの増殖・浸潤、免疫応答など生命現象の様々な過程で働く α 鎖と β 鎖から構成される接着分子です。インテグリンは現在までに 24 種類発見されており、これらの多様な機能の違いは各種インテグリンが有するリガンド*2特異性の違いにより制御されています。一方でその活性化機構には共通性があり、*taln1* という細胞内アダプター分子が細胞内でインテグリンと直接相互作用することによりインテグリンの活性化が誘導されることが多くのインテグリンで証明されています。

近年我々は、白血球やリンパ球に幅広く発現するインテグリン *LFA1*(α *L* β 2)とリンパ球の腸管への移動を担うインテグリン α 4 β 7 の間で、せん断流下での接着特性に違いがあること (*LFA1* は急速に接着し、 α 4 β 7 は緩やかに接着すること)を見出しましたが [*Kamioka et al. (2023) Cell Rep. 42 (6) 112580*]、その差異がリガンドの違いによるものなのか、それとは別の要因があるのかは不明でした。

<本研究の概要>

本研究では、独自に開発した *taln1* の *in vivo* 一分子計測実験系 [*Kondo et al. (2021) Science Signal. 14 (686) eabf2184*]を用いて、インテグリン種ごとの違いによる *taln1* 結合カイネティクスの違いを調べました(下図 A)。すると興味深いことに、 α *L* β 2 への *taln1* との結合は α 4 β 7 に比べて強いことが分かりました(下図 B)。リガンドの種類の影響を排除するために、インテグリンの細胞外領域を全て α *L* β 2 のものに統一し、細胞内領域のみを α 4 β 7 に改変した変異体でも同様の結果が得られました。このことから、 α *L* β 2 と α 4 β 7 の接着性の違いは *taln1* の結合強度に起因することが明らかになりました。また、血管新生や白血病の促進などに関わる α V β 3 インテグリンについても同様の解析を行ったところ、この場合も *taln1* の結合は α *L* β 2の方が α V β 3 より強いことが分かりました(下図 B)。

次に、この差異を決定する責任領域を同定する目的で、*taln1* が結合するインテグリン β 鎖の細胞内領域のアミノ酸配列を比較したところ、既知の *taln1* 結合部位であるトリプトファン (W747 in β 2)や NPxY/F モチーフ (N751-P752-L753-F754 in β 2)などは β 2 と β 3, β 7 などの他のインテグリンの間で差がなく保存されていることが分かりました(下図 C)。そこで、差異の原因に対するヒントを得るため、*taln1* とインテグリン β 鎖の細胞内領域の立体構造のモデリングを行ったところ、保存された W と NPxY/F モチーフの間にあるリンカー領域 (WN linker)が β 2 では *taln1* に近接している一方で、 β 2 以外のインテグリンでは *taln1* から離れる傾向にあることが分かりました。また、WN linker の配列は β 鎖ごとに多様性に富み、 β 2 のみが 3 アミノ酸残基から構成され、その他の β 鎖は 4 アミノ酸残基から構成されていました(下図 C)。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (両角・林・佐脇)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE



taln1 とインテグリンの結合強度を調整できるため、この発見は疾患の重症度に応じた薬剤設計によるパーソナライズド・メディシンの発展に寄与することも期待されます。

用語解説

- *1 **結合カインेटクス**：分子同士が結合を起こす際の、結合する速さと解離する速さの総称。本研究においては細胞内におけるインテグリン β サブユニットと taln1 との解離速度定数を一分子計測実験に基づいて算出している。
- *2 **リガンド**：タンパク質などの特定の分子に特異的に結合することができる物質のこと。例えば、LFA1 のリガンドは ICAM1 等であり、 $\alpha 4 \beta 7$ のリガンドは MAdCAM1 等である。

<本件研究に関するお問合せ先>

学校法人関西医科大学
附属生命医学研究所分子遺伝学部門
近藤 直幸 講師
大阪府枚方市新町 2-5-1
TEL：072-804-0101
E-mail：kondo.nao@kmu.ac.jp

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（両角・林・佐脇）
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1
電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp