

Leukotriene B4 receptor type 2 (BLT2) enhances skin barrier function by regulating tight junction proteins

石井, 由美子

<https://hdl.handle.net/2324/1654749>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



氏名：石井由美子

論文名：

Leukotriene B₄ receptor type 2 (BLT2) enhances skin barrier function by regulating tight junction proteins

(ロイコトリエンB₄第二受容体(BLT2)はタイトジャンクション関連タンパク質の制御を介して皮膚バリア機能を増強する)

区分：甲

論文内容の要旨

Gタンパク質共役型受容体(GPCR)は多くの生理学的機能に関与し、重要な薬物標的として注目されている。一方、上皮バリア機能はさまざまな外来病原体から生体を保護するのに重要だが、GPCRと上皮バリア機能との関連はほとんど明らかになっていない。ロイコトリエンB₄(LTB₄)第二受容体(BLT2)は12(S)-ヒドロキシヘプタデカトリエン酸(12-HHT)とLTB₄をリガンドとするGPCRで、主として皮膚や腸管の上皮細胞に発現している。本研究では、上皮細胞の細胞間接着におけるBLT2の役割について解析した。BLT2過剰発現Madin-Darby canine kidney(MDCK)II細胞およびBLT2トランスジェニックマウスの小腸では、BLT2は細胞同士の接着面(側面)に局在していた。またBLT2遺伝子欠損マウスでは経表皮水分蒸散量が増加し、経皮的感作に対してより過敏であった。MDCK-BLT2細胞はMDCK-Mock細胞と比較してカルシウムスイッチ後の細胞間電気抵抗値(TER)の回復が速やかであり、12-HHT刺激によるTERの回復促進はMDCK-BLT2細胞でのみ観察された。定量的PCR法と免疫プロット法による解析から、MDCK-BLT2細胞および初代培養ヒト角化細胞では、12-HHTによるBLT2刺激がクローディン4の発現を上昇させることが明らかとなった。またクローディン4をノックダウンすると、12-HHT依存性のTER回復促進効果が消失した。更に12-HHT刺激によるTERの回復促進やクローディン4の発現誘導は、Gαiタンパク質やp38MAPK阻害によって消失した。以上の結果より、12-HHT/BLT2はGαiタンパク質-p38MAPK経路を介してクローディン4の発現を上昇させることで上皮バリア機能を増強することが示された。