

## 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 B<sub>4</sub> receptor type 2 (BLT2) enhances skin barrier function by regulating tight junction proteins

(ロイコトリエン B<sub>4</sub> 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 B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) 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 LTB<sub>4</sub> 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 法と免疫ブ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 刺激がクロードイン 4 の発現を上昇させることが明らかとなった。またクロードイン 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ドイン 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ドイン 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。