

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）

(別紙様式2)

氏名	石井 由美子
論文名	Leukotriene B ₄ receptor type 2 (BLT2) enhances skin barrier function by regulating tight junction proteins
論文調査委員	主査 九州大学 教授 三浦 岳 副査 九州大学 教授 古江 増隆 副査 九州大学 教授 住本 英樹

論文審査の結果の要旨

GタンパクII共役型受容体(GPCR)は多くの生物学的機能に関与し、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-I3LT2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、G α i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G α i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。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本研究についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。