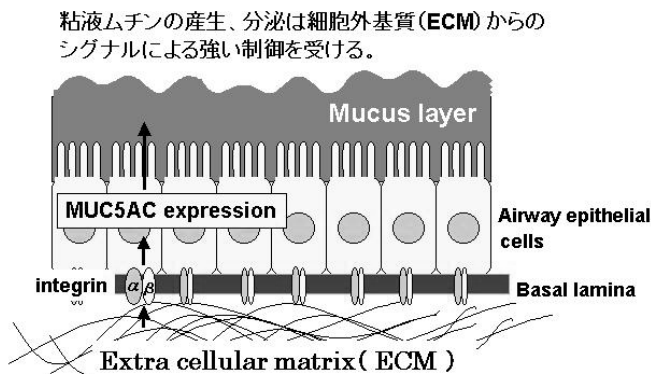


秋田県立大学「人類の持続的発展に資する科学・技術」研究
「苗」研究のエントリーシート

研究テーマ	喘息に関連した 粘液ムチン MUC5AC の産生制御の解析		
研究代表者	岩下 淳	役職	助教
フリガナ	イワシタ ジュン	学位	博士（理学）
学科等	応用生物科学科	Eメール	jun_iwashita@akita-pu.ac.jp
主な共同研究者 (学内)	村田純（応用生物科学科）、穂坂正博（応用生物科学科）、小林正之（応用生物科学科）、岡野桂樹（応用生物科学科）		
主な共同研究者 (学外)	古野伸明（広島大学）、中條信成（九州大学）		

研究の内容



気道の表面では粘液ムチンが産生されて粘膜を形成し、機械的な生体防御を行う。粘液ムチンは適切な産生量が保たれることが重要であり、産生が少ない場合には異物の生体への進入を許してしまう。逆に粘液ムチンの産生が多すぎると喘息の症状を悪化させる。ムチン産生の機構を明らかにし、制御することができれば、喘息や感染症などの症状緩和につながる。ムチン産生について、これまでにサイトカインや細胞間接着による制御が報告されている。しかし我々の知る限り細胞と細胞外マトリックス (ECM) の接着によるムチン産生の制御はこれまで報告されていなかった。

我々は細胞外マトリックスの成分であるコラーゲンからのシグナルが、気道粘液の主成分である MUC5AC ムチンの産生を抑制する事実を見出し、報告した。また、同じく細胞外マトリックスの成分であるラミニンは逆に MUC5AC ムチンの産生を増加させた。これらの結果は細胞外マトリックスからのシグナルにより粘液ムチンの産生が制御される機構の存在を初めて示した。我々の研究では細胞外マトリックスがムチン産生を制御するシグナル経路の詳細を明らかにし、ムチンの産生を特異的に制御する可能性を探ることを目的としている。

ラミニンやコラーゲンは細胞外マトリックスの主な成分の一つである。細胞に接する細胞外マト

リックスに4型コラーゲンが含まれるとMUC5ACムチンの産生が抑制され、ラミニンが含まれると逆にムチンの産生が増加する。ムチンを産生する杯細胞とコラーゲン、ラミニンなどを含む細胞外マトリックスは、主としてインテグリンで結ばれている。我々の実験においてインテグリン β 1サブユニットの活性を抗体で阻害すると、MUC5ACムチンの産生が増加し、コラーゲンにより低下したムチン産生量が回復した。この結果はコラーゲンやラミニンなどからのシグナルがインテグリンを介して細胞内に伝わり、MUC5ACムチンの産生を制御していることを示唆している。我々は研究期間内にコラーゲン、ラミニンなど細胞外マトリックスからのシグナルが、インテグリンを介してMUC5ACムチン産生へとつながる経路を明らかにする。

研究の独自性・アピール点

これまでに細胞間接着やサイトカインなどによるムチン産生の制御はいくつか報告されている。しかし我々の知る限り細胞外マトリックスからのシグナルによるムチン産生の制御はこれまで報告されていない。我々の報告が細胞外マトリックスからのシグナルによりMUC5ACムチンの産生が強く制御されるという初めての発見となる。細胞外マトリックスから接着分子インテグリンを介したムチン産生の制御も初めての報告であり、独創的な成果が期待できる。

期待される成果・波及効果

粘液ムチンの産生を増加させるシグナルは詳しく調べられているが、抑制に働くシグナルについての報告は少ない。我々のコラーゲンからのシグナルが粘液ムチンの産生を抑制するという結果は喘息の症状緩和にもつながり、疾病治療の面からも意義の深い研究となりうる。本研究の成果は、基礎生命科学の知見となるだけでなく、社会的に問題となっている喘息の症状緩和の大きな一助となり得るもので、本学が指向する人類の持続的発展に寄与することが期待できる。

関連する主な業績

原著論文

2010年以降の筆頭著者あるいはcorresponding authorの論文のみを掲載

1. Iwashita, J., Kodama, A., Konno, Y., Abe, T., Murata, J, Histone deacetylase induces accelerated maturation in *Xenopus laevis* oocytes, Dev Growth Differ, 55(3): 319-329 (2013) (筆頭著者兼 corresponding author)
2. Iwashita J., Hongo, K., Ito, Y., Abe, T and Murata, J, Regulation of MUC5AC mucin production by the cell attachment dependent pathway involving integrin β 1 in NCI-H292 human lung epithelial cells. Advances in Biological Chemistry, 3(1) : 1-10 (2013) (筆頭著者兼 corresponding author)
3. The histone deacetylase inhibitor trichostatin A induces cell cycle arrest and rapid upregulation of gadd45 β in LS174T human colon cancer cells. Taniguchi, T., Iwashita, J., Murata, J., Ueda, K., Abe, T. (The first two authors contributed equally to this work.) Advances in Biological Chemistry, 2, 43-50, (2012) (筆頭著者兼 corresponding author)
4. Inhibition of E-cadherin dependent cell-cell contact promotes MUC5AC mucin production through activation of epidermal growth factor receptors. Iwashita, J., Ose, K., Ito, H., Murata, J., Abe, T. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 75(4), 100830-1-6, (2011) (筆頭著者兼 corresponding author)
5. MUC5AC production is downregulated in NCI-H292 lung cancer cells cultured on type IV collagen. Iwashita, J., Yamamoto, T., Sasaki, Y., Abe, T. Molecular and Cellular Biochemistry, 337 (1), 65-75, (2010) (筆頭著者)
6. 科学研究費 基盤 (C) 2011-2013年度 (代表) 岩下 淳

キーワード

健康の維持・増進

