

PRESS RELEASE (2022/03/30)

低浸透圧の液体に曝されても上皮細胞が破裂しない仕組みの解明

～上皮細胞シートの破綻に起因する疾患に対する新たな治療法の開発に期待～

ポイント

- ① 消化管や皮膚などの表面に位置する上皮細胞シートは外界からの異物の侵入を防ぐバリアとして機能しますが、常に様々な浸透圧の溶液に曝されています。
- ② 本研究で、アピカル膜に豊富に存在するスフィンゴミエリンと呼ばれる脂質の輸送過程を可視化し、mTORC2 シグナル伝達経路が活性化するとスフィンゴミエリンの輸送が亢進することを明らかにしました。
- ③ 低浸透圧溶液に曝された上皮細胞では mTORC2 シグナル伝達経路が活性化することにより、破裂による細胞死を免れていることが明らかになりました。

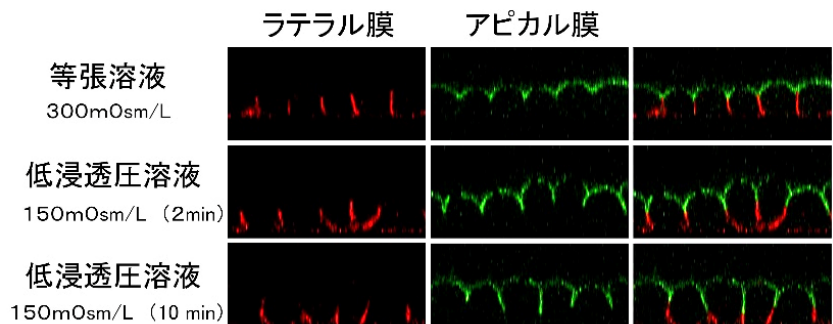
概要

私たちの体の表面や器官の表面は上皮細胞と呼ばれる細胞のシートによって覆われています。上皮細胞シートは、外界からの異物の侵入を防ぐバリアとして機能します。例えば消化管の上皮細胞は、浸透圧の高いお汁粉や蜂蜜のような液体から、真水や唾液のような低浸透圧の液体など、浸透圧の大きく異なる溶液に絶えず曝されています。低浸透圧の溶液に曝された際には、細胞内に水が流入するため、細胞は膨らみます。この際に、細胞膜に脂質が適切に供給されなければ、細胞膜が破裂して、細胞は死に至ります。今回、九州大学大学院理学研究院の池ノ内順一教授、システム生命科学府博士課程の小野由美子 大学院生らの研究グループは、上皮細胞が管腔側から低浸透圧の溶液に曝されると、アピカル膜が選択的に増大することを見出しました。さらに、低浸透圧による刺激によって mTORC2 (mammalian target of rapamycin complex 2)シグナル伝達経路が活性化され、その結果、アピカル膜を構成する脂質スフィンゴミエリンを含む小胞とアピカル膜との融合が促進されて、アピカル膜が拡大することを明らかにしました。mTORC2 シグナル伝達経路は、細胞の増殖や細胞の運動に関わるシグナル伝達経路で、最近では、がん細胞の悪性化との関連が示唆されています。今回の研究で mTORC2 シグナル伝達経路は、細胞膜脂質のスフィンゴミエリンの輸送を制御するという新たな役割を担っていることが明らかになりました。この発見は、上皮細胞に由来する様々な疾患に対する新たな治療法を開発する上で基礎となる知見です。

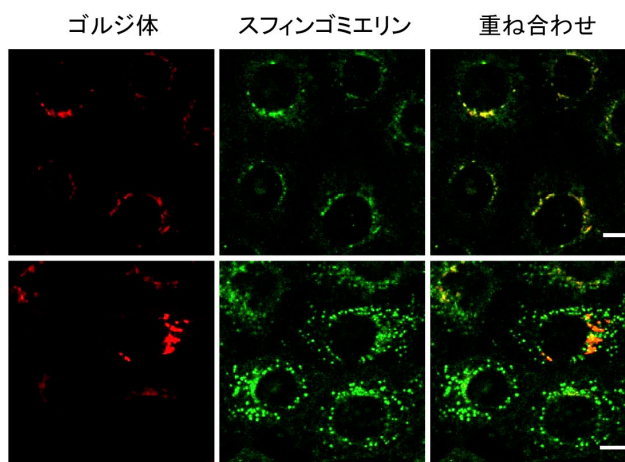
本研究成果は、2022 年 3 月 23 日(水)午後 6 時(日本時間)に米国科学雑誌『Journal of Cell Biology』に掲載されました。

【参考図】

上皮細胞は、低浸透圧の溶液に曝されると、細胞内に水が流入します。この際に、アピカル膜（右図の緑色の領域）が急速に拡大することで、細胞膜が破裂することを防いでいます。



アピカル膜を構成するスフィンゴミエリンの輸送過程を可視化した細胞に対して、mTORC2 阻害剤を添加すると、スフィンゴミエリンが細胞内に蓄積することを見出しました。詳しく調べると、mTORC2シグナル伝達経路を阻害すると、スフィンゴミエリンを含む小胞がアピカル膜と融合できなくなるのが明らかになりました。

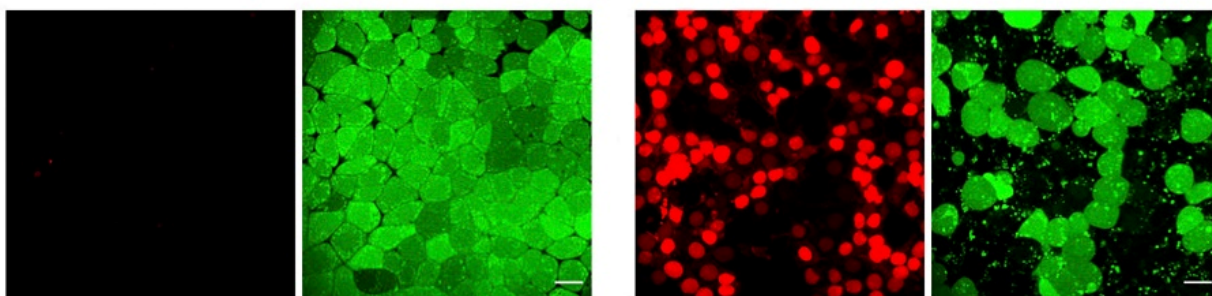


低浸透圧溶液に曝された野生型細胞

低浸透圧溶液に曝されたmTORC2機能不全細胞

死細胞 (PI染色) 生細胞 (Calcein染色)

死細胞 (PI染色) 生細胞 (Calcein染色)



遺伝子操作によってmTORC2シグナル伝達経路を働かなくさせた上皮細胞が低浸透圧の溶液に曝されると、細胞が容易に破裂して、細胞死に至ります。

【研究者からひとこと】

上皮細胞が、細胞外環境の変化に対して柔軟に対応し、細胞死を免れていることに驚きました。今後の研究では、mTORC2シグナル伝達経路がどのようにスフィンゴミエリンを含む小胞とアピカル膜の融合を制御しているかを明らかにしていきたいと思います。また、mTORC2シグナル伝達経路の異常な活性化による癌化において、脂質の輸送の変化が病態形成に寄与しているかについても明らかにしたいと思います。

【謝辞】

本研究は、文部科学省 日本学術振興会 科学研究費 (JP19H03227, JP21K19231, JP19K06640, JP20J10229)、科学技術振興機構 創発的研究若手挑戦事業 (JPMJFR204L)、日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業ステップタイプ「AMED-FORCE」(画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明) 等の支援を受けて行われました。

【論文情報】

掲載誌：Journal of Cell Biology

タイトル：mTORC2 suppresses cell death induced by hypo-osmotic stress by promoting sphingomyelin transport

著者名：Yumiko Ono, Kenji Matsuzawa and Junichi Ikenouchi

D O I : 10.1083/jcb.202106160

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 大学院理学研究院 教授 池ノ内 順一（イケノウチ ジュンイチ）

TEL : 092-802-4292 FAX : 092-802-4292

Mail : ikenouchi.junichi.033@m.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報室

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp