

研究成果報告書

(国立情報学研究所民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB	ノックアウトマウスを用いた線毛形成機構とそれに伴う病態の解明				
研究テーマ (欧文) AZ	Investigation of cilogenesis and it' s relation to disease by use of gene deficient mice.				
研究氏 代表 表名 者	カナ CC	姓)サトウ	名)タカシ	研究期間 B	2008～ 2009年
	漢字 CB	佐藤	隆史	報告年度 Y	2010
	ローマ字 CZ	Sato	Takashi	研究機関名	群馬大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	群馬大学生体調節研究所・准教授				
概要 EA (600字～800字程度にまとめてください)	<p>低分子量 GTP 結合蛋白質の一つである Rab8 は、上皮細胞における極性の維持に必須な極性小胞輸送の制御を担う分子として長年注目されてきた。Rab8 には構造の酷似した 2 種の分子 (<i>rab8a</i>, <i>rab8b</i>) が同定されている。さらに、Rab8a は消化管や腎臓に、Rab8b は主に脳に発現が高いことから、これらそれぞれには違う細胞種における極性輸送の制御に寄与する可能性も期待された。さらに最近、これら 2 種の Rab8 を活性化するヌクレオチド交換因子である Rabin8 が細胞の繊毛形成に必須な BBS 蛋白質複合体の一員であり、2 種の Rab 8 を活性化することで繊毛の膜の形成における機能が新たに見出された。</p> <p>一方、2 種の Rab 8 分子の機能は個体レベルで解析する研究は全くなされてこなかったため、我々は <i>rab8a</i>, <i>rab8b</i> それぞれのノックアウト (KO) マウスを作製し、表現型の解析を行った。その結果、<i>rab8a</i>KO マウスは小腸上皮の apical 蛋白の局在異常により栄養障害を引き起こし出生後 3 週で死亡した。これに対し <i>rab8b</i>KO マウスは外見上正常で生存期間も野生型と同一であった。そこで次に、これら 2 種を同時に欠損するダブルノックアウト (DKO) マウスを作製し、細胞極性と繊毛形成における表現型を解析した。その結果、DKO マウスは <i>rab8a</i>KO マウス同様の apical 蛋白局在異常による栄養障害をより早期に発症し、生後 2 週とさらに早期に死亡した。一方繊毛形成における Rab8 の重要性を検討するため、DKO マウス各細胞種で繊毛の表現型を解析した。その結果、嗅上皮、光受容細胞等の感覚器や気管上皮、腎尿細管の繊毛を電子顕微鏡像やマーカー染色後の顕微鏡観察により、長さや形態を正常マウスと比較したが、明らかな異常は見られなかった。これまでの研究により、Rab8 は小腸のアピカル細胞膜における蛋白の正常な局在に必須であり、出生後の早期までの繊毛形成においては不可欠ではないと考えられる。</p> <p>以上、細胞内での極性輸送における Rab8 分子の今後のさらなる機能解析が望まれる。</p>				
キーワード FA	極性	繊毛形成	Rab8	ノックアウト マウス	

(以下は記入しないでください)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入して下さい）									
雑誌	論文標題 GB								
	著者名GA		雑誌名GC						
	ページGF	~	発行年GE					巻号 GD	
雑誌	論文標題 GB								
	著者名GA		雑誌名GC						
	ページGF	~	発行年GE					巻号 GD	
雑誌	論文標題 GB								
	著者名GA		雑誌名GC						
	ページGF	~	発行年GE					巻号 GD	
図書	著者名HA								
	書名HC								
	出版者HB		発行年HD					総ページ HE	
図書	著者名HA								
	書名HC								
	出版者HB		発行年HD					総ページ HE	

欧文概要EZ

Rab GTPase molecules regulate distinct intracellular membrane transport pathways. Rab8 have been thought to regulate polarized transport pathway from TGN to plasma membrane in MDCK cells and cultured neurons. Mammalian genome have similar two genes encoding Rab8a and Rab8b. Tissue distribution of them showed distinct pattern from each other. Rab8a highly expressed in intestine and kidney and Rab8b expressed in brain much higher than Rab8a. To investigate their physiological roles, we generated knockout (KO) mice of the both genes. As our previous report, Rab8aKO mice are born as wild-type littermates, however they die at 3 weeks old due to severe abnormality in nutritional absorption from intestine caused by mislocalization of apical membrane proteins and microvillus atrophy in enterocytes. Moreover, Rab8a/Rab8b double mutant mice showed increased defects in Rab8aKO enterocytes, whereas no overt abnormality in other tissues.

On the other hand, recently rab8 is suggested to be essential for the ciliogenesis and intraflagellar transport. However the structures of cilium in many organs such as trachea, renal collecting duct, and olfactory epithelium appeared normal in Rab8a/Rab8b double mutants.

These data suggest that two rab8 molecules cooperatively regulate the polarized transport in intestinal epithelia.