

研究成果報告書

(国立情報学研究所の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		生体分子セラミドの分子細胞生物学的機能解析			
研究テーマ (欧文) AZ		Role of ceramide in molecular cell biology			
研究氏 代表名 者	カナ CC	姓) キタタニ	名) カズユキ	研究期間 B	2010 ~ 2011 年
	漢字 CB	北谷	和之	報告年度 YR	2012 年
	ローマ字 CZ	Kitatani	Kazuyuki	研究機関名	鳥取大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		鳥取大学・医学部附属病院検査部・助教			
<p>概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)</p> <p>本課題では、セラミドの抗炎症性シグナル機構を部分的に解き明かした。酸性グルコセラブレロシダーゼ (GBA1) はスフィンゴ脂質セラミドの生成を担う酵素である。GBA1 の活性化を介して生成されたセラミドは炎症性キナーゼ p38 の活性化を抑えることから、p38 に焦点をあてた。まず p38 に制御される標的炎症性分子を網羅的に同定し、セラミドの p38 の標的炎症性分子の生成抑制への関与を推察した。また、セラミドが炎症の進展に寄与する細胞の遊走/浸潤を強力に抑えることを見出した。これらを考えあわせると、セラミドは炎症性細胞応答を抑える脂質性分子であると考えられる。</p> <p><u>セラミド標的炎症性分子の同定</u></p> <p>サイトカインやマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) は炎症に深く関わる分子である。これらの炎症性分子の生成は、p38 の活性化により依存している部分が多い。これまで、申請者は GBA1 を介して生成されたセラミドが p38 を不活化することを明らかにした。これらより、GBA1-セラミド経路が一連の p38 依存的な炎症性メディエーター生成を抑制する可能性が考えられる。まず、ヒト乳癌細胞株 (MCF-7) を用いて、p38により転写調節される炎症性標的分子を p38δ 高発現系においてスクリーニングした。この結果、p38δ の標的炎症性分子として M-CSF, IL-6, TNF-α, MMP1 および MMP13 を候補分子として見出した。</p> <p><u>炎症でのセラミドの細胞生物学的意義</u></p> <p>炎症性細胞の組織浸潤は、炎症性病態形成上での重要なステップである。高い細胞運動能をもつ MDA-MB231 細胞を用いて、外因的に添加したセラミドは lamellipodia 形成を著しく抑えることを見出した。さらに、分子機序を解明するため、β-actin の重合化、myosin のフィラメント形成、lamellipodia 形成に関わるシグナル分子群に着目したところ、セラミドは MLC (myosin light chain) の脱リン酸化を促進することを見出した。これらの結果より、細胞遊走においてセラミドはプロテインホスファターゼを活性化することで、MLC 脱リン酸化の促進を介して lamellipodia の形成を抑えると考えられる。</p>					
キーワード FA	セラミド	p38	炎症	GBA1	

(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ください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	SMS1-generated sphingomyelin plays an important role in transferring trafficking and cell proliferation.							
	著者名 ^{GA}	K. Kitatani et al.	雑誌名 ^{GC}	<i>J. Biol. Chem.</i>					
	ページ ^{GF}	36053 ~ 36062	発行年 ^{GE}	2	0	1	1	巻号 ^{GD}	286
雑誌	論文標題 ^{GB}	Regulation of cell migration by sphingomyelin synthases: sphingomyelin in lipid rafts decrease responsiveness to signaling by the CXCL12/CXCR4 pathway							
	著者名 ^{GA}	S. Asano et al.	雑誌名 ^{GC}	<i>Mol. Cell. Biol.</i>					
	ページ ^{GF}	3242 ~ 3252	発行年 ^{GE}	2	0	1	2	巻号 ^{GD}	32
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}

The principal investigator (PI) has uncovered the mechanisms by which ceramide suppresses inflammatory responses. Acid-β-glucosidase1 cleaves glucosylceramide to form ceramide, and the PI et al. had revealed that Acid-β-glucosidase1-derived ceramide has an inhibitory effect on p38δ isoform activation that is possibly responsible for inflammatory responses. It was crucial to characterize role of ceramide-controlled p38δ in inflammation. Thus, the PI identified p38δ-inducible genes responsible for inflammation and also characterized ceramide as an inhibitory lipid for cell motility. Taken together, ceramide is suggested to function as an anti-inflammatory lipid.

a) Identification of ceramide-controlled proinflammatory genes.

Cytokines and matrix metalloproteases (MMPs) are involved in inflammation. p38 MAP kinase has been shown to induce many of those molecules. The PI discovered that ceramide suppresses activation of p38δ. To identify p38δ-responsive genes, we determined mRNAs of inflammatory genes using a real time PCR array. Over-expression of p38δ increased mRNAs in M-CSF, IL-6, TNF-α, MMP1, and MMP13. p38δ could be responsible for the induction of those inflammatory molecules, and ceramide might play a key role in controlling p38δ-responsive inflammation.

b) Determination of novel role of ceramide in cell biology.

Immune cells invade the tissues, which is a key step of progression of inflammation. From cell biological point of view, cell motility is crucial for cell invasion or metastasis. Breast cancer MDA-MB-231 cells with highly metastatic potentials are well-establish for studying cell motility. Lamellipodia are delicate sheetlike extensions of cytoplasm that form transient adhesions with the cell substrate and wave gently, enabling the cell to move along the substrate. The formation of lamellipodia associates with cell motility. We tested effects of ceramide on the formation of lamellipodia. Ceramide was revealed to have an inhibitory effect in MDA-MB-231 cells. The PI will dedicate to uncover the molecular mechanisms by which ceramide suppresses cell motility.