

研究成果報告書

研究テーマ (和文) AB		Bリンパ球機能制御を司るミトコンドリア-小胞体連関の可視化			
研究テーマ (欧文) AZ		Visualization of mitochondria-endoplasmic reticulum coupling which regulates B lymphocyte functions			
研究氏 代表 者	カタカナ CC	姓)タケウチ	名)アヤコ	研究期間 B	2018~2020年
	漢字 CB	竹内	綾子	報告年度 YR	2019年
	ローマ字 CZ	Takeuchi	Ayako	研究機関名	福井大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		福井大学学術研究院医学系部門・准教授			
概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)					
<p>ミトコンドリアと小胞体は構造的・機能的に連関し、種々の細胞機能に関わる。本研究では、Bリンパ球におけるミトコンドリア-小胞体連関の機能ダイナミクスを可視化し、これを介した Bリンパ球機能制御のメカニズムを明らかにすることを目的とした。</p> <p>マウス脾臓由来Bリンパ球では、ミトコンドリア-小胞体Ca²⁺連関に関わる遺伝子群の発現が、Tリンパ球に比べ亢進しているという研究代表者の研究(Kim et al., Sci Rep, 2016)を発展させ、以下の知見を得た。抗原受容体刺激によって、Bリンパ球では細胞局所にミトコンドリアが集積する傾向が認められたが、Tリンパ球では認められなかった。また、ミトコンドリアNa⁺-Ca²⁺交換輸送体NCXm阻害剤(CGP-37157)の添加によって、Bリンパ球ではanti-IgMおよびIL-4刺激による増殖が著しく抑制された。一方Tリンパ球では、anti-CD3/CD28刺激による増殖はCGP-37157の影響を受けなかった。さらに、Bリンパ球およびTリンパ球Ca²⁺動態数理モデルを構築し、ミトコンドリア-小胞体Ca²⁺連関の寄与を解析した。Bリンパ球数理モデルでは、NCXm活性が小胞体Ca²⁺濃度を制御し抗原受容体刺激に対する細胞内Ca²⁺応答の決定因子となるのに対し、Tリンパ球数理モデルでは、抗原受容体刺激に対する細胞内Ca²⁺応答はNCXm活性によらないことが予測された。これらの予測はCGP-37157を用いた実験で再現できた。ミトコンドリア-小胞体の構造的連関を数理モデルに導入したところ、この連関が強いほど、抗原受容体刺激に対するBリンパ球内Ca²⁺応答におけるNCXmの寄与が大きくなることが予測された。従って、Bリンパ球ではNCXmがミトコンドリア-小胞体連関を介して小胞体Ca²⁺動態を制御し、細胞機能発現に関わることが示唆された。</p>					
キーワード FA	ミトコンドリア	小胞体	Ca ²⁺	数理モデル	

(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}	Physiological functions of mitochondrial Na ⁺ -Ca ²⁺ exchanger, NCLX, in lymphocytes							
	著者名 ^{GA}	Takeuchi A, Kim B, Matsuoka S	雑誌名 ^{GC}	Cell Calcium					
	ページ ^{GF}	102114	発行年 ^{GE}	2	0	2	0	巻号 ^{GD}	85
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

Structural and functional coupling between mitochondria and endoplasmic reticulum (ER) is known to be involved in regulation of various cellular functions. The purpose of the present study is to visualize functional dynamics of mitochondria-ER coupling and to clarify mechanisms underlying regulation of B lymphocytes via the coupling.

According to our previous finding that the mRNA expression levels of genes related to mitochondria-ER Ca²⁺ coupling are higher in B lymphocytes isolated from mouse spleen than those in T lymphocytes (Kim et al., Sci Rep, 2016), we obtained following new findings. First, mitochondria tended to polarize in B lymphocytes by antigen receptor stimulation, whereas no polarization was observed in T lymphocytes. Second, CGP-37157, a blocker of mitochondrial Na⁺-Ca²⁺ exchanger NCXm, significantly inhibited proliferation of B lymphocytes stimulated by anti-IgM with IL-4. On the other hand, proliferation of T lymphocytes stimulated by anti-CD3/CD28 was not affected by CGP-37157 treatment. Third, mathematical models of B and T lymphocyte Ca²⁺ cycling were constructed and contribution of mitochondria-ER Ca²⁺ coupling was simulated. The B lymphocyte model predicted that NCXm activity is a major determinant for ER Ca²⁺ dynamics and thereby for cytosolic Ca²⁺ response to antigen receptor stimulation, whereas the T lymphocyte model predicted that cytosolic Ca²⁺ response to antigen receptor stimulation is independent on NCXm activity. These predictions were validated by experiments using CGP-37157. Finally, implementation of structural coupling of mitochondria-ER into B lymphocyte model suggested that the stronger the structural coupling becomes, the larger the contribution of NCXm to cytosolic Ca²⁺ response to antigen receptor stimulation becomes. Taken together, it was suggested that NCXm regulates ER Ca²⁺ dynamics via mitochondria-ER coupling, and thereby regulates B lymphocyte functions.