

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	細胞膜リン脂質を基軸とした細胞の上皮性制御機構の解明		
研究テーマ (英文)	The regulation of epithelial characteristics by the plasma membrane phospholipid		
研究期間	2018年～2021年	研究機関名 東京薬科大学、東京理科大学	
研究代表者	氏名	(漢字)	中村 由和
		(カタカナ)	ナカムラ ヨシカズ
		(英文)	Nakamura Yoshikazu
	所属機関・職名	東京理科大学・准教授	
共同研究者 (1名をこえる場合は、別紙追加用紙へ)	氏名	(漢字)	金丸 佳織
		(カタカナ)	カネマル カオリ
		(英文)	Kanemaru Kaori
	所属機関・職名	東京理科大学・助教	

概要 (600字～800字程度にまとめてください。)

上皮細胞が上皮性を保つ仕組みに関してタンパク質に着目した研究は多数なされている一方、細胞膜脂質の果たす役割はほとんど明らかになっていない。研究代表者らは上皮性の維持には細胞膜のリン脂質ホスファチジルイノシトール 4,5-ニリン酸 (PIP₂) 量が多く保たれる必要があることを示唆する結果を得ていた。

そこで、本助成研究では以下の3つを目的とした。

- ① 上皮細胞が上皮性を喪失し、間葉細胞の性質を獲得する際の PIP₂ 減少に関与する PIP₂ 代謝酵素を探索すること
- ② 上皮性を喪失した癌細胞の PIP₂ 量を増加させ、上皮性の回復を行うこと
- ③ PIP₂ と協働し上皮性維持を担うタンパク質を探索し、PIP₂ の機能発現機構を解明すること

目的①に関してはPIP₂を分解する酵素であるホスホリパーゼCが上皮性喪失過程のPIP₂の減少に関与することを明らかにした。目的②に関しては骨肉腫細胞株にPIP₂合成酵素を発現させ、PIP₂量を増加させた際には癌細胞が上皮性を獲得し、悪性度に関連する表現型が抑制されることを確認した。目的③に関しては、PIP₂が上皮細胞特有の細胞間接着タンパク質群と協働することで上皮性維持に働くことを示唆する結果を得た。

PIP₂による上皮性制御機構や、上皮性維持に関与するPIP₂代謝経路を明らかにした本研究結果は、上皮細胞の上皮性喪失と間葉細胞化を背景とした疾患の病態理解に貢献し、新たな治療戦略開発の基盤となることが期待される。

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	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ	～	発行年		巻号
雑誌	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ	～	発行年		巻号
雑誌	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ	～	発行年		巻号
図書	書名				
	著者名				
	出版社		発行年		総ページ
図書	書名				
	著者名				
	出版社		発行年		総ページ

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

Epithelial cell-characterizing proteins, such as junctional proteins and transcription factors are well defined. However, the role of lipids in epithelial characterization remains poorly understood. In the present study, we found that the phospholipid phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate [PI(4,5)P₂] is enriched in the plasma membrane of epithelial cells. Epithelial cells lost their characteristics upon depletion of plasma membrane PI(4,5)P₂. Furthermore, forced generation of PI(4,5)P₂ in the plasma membrane resulted in epithelial-like morphology and attenuated aggressive cellular phenotypes in tumor cell lines. Screening of PI(4,5)P₂ proximal proteins revealed that junctional proteins are localized proximal to and regulated by PI(4,5)P₂, suggesting that PI(4,5)P₂ determines and maintains epithelial characteristics through regulation of junctional proteins. Taken together, these results indicate that a high level of plasma membrane PI(4,5)P₂ plays a crucial role in the acquisition and maintenance of epithelial characteristics.

共同研究者	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				