

2-1 ナノ形態生理

大橋正人(助教)

1) 専門領域：細胞生物学

2) 研究課題：

エンドサイトーシス選別輸送のメカニズムと生理機能

3) 研究活動の概略と主な成果：

エンドサイトーシス経路を中心としたメンブレントラフィックによる細胞の増殖、分化におけるシグナル統合機構を明らかにする事を目的として研究をすすめている。エンドサイトーシス経路は、細胞の環境応答の前線となっているメンブレントラフィック経路であり、ゴルジ体や細胞膜への外向き輸送と、消化器官であるリソソームへの内向き輸送間を選別し、細胞内膜系の分子の運命を決定する。このようなエンドサイトーシス経路の作用は、細胞のシグナル伝達、極性形成などにおいて重要な役割を果たしているが、その機能、メカニズムの詳細はわかっていない。以前より、フローサイトメトリーによりエンドサイトーシス経路を解析する新たな方法を開発し、後期エンドソーム過程に変異を持つ CHO 変異株群を樹立して解析を進め、後期エンドソーム MVB での選別・搬出におけるコレステロールの必要性を明らかにした。さらに、細胞内脂肪滴表層ドメインの局在蛋白質の解析から、脂肪滴表層が、脂質代謝・輸送系と細胞内膜系でのシグナル機能分子選別機能を結びつける制御プラットフォームとして働いているというモデルを提唱した。このようなメンブレントラフィックによる細胞機能統合制御機構の新たな可能性について検証・解析を進めている。そのため細胞極性分化における細胞内膜系の分化を記述するためのマーカー分子・機能分子の GFP-cDNA 融合ライブラリー発現クローニングによる同定やその細胞工学的な使用技法など、研究ツールの整備を行ってきた。そしてこれまでに、ゴルジ-エンドソーム細胞内膜系に存在することの新たに判明した機能未知蛋白質を含む複数の蛋白質を同定し、そのうちの一部が、発生分化シグナル伝達制御に対して活性を持つことを実験的に示唆することに成功した。今回、これらの内から、エンドソーム-ゴルジ系に動的に局在することが示唆される蛋白質を同定したので、現在その局在制御とシグナル制御のメカニズムの関係を解析中である。他方、上皮細胞における細胞間接着分子のエンドサイトーシス経路による分解制御の可能性についても明らかにしている。

4) 学術論文

S. Takahashi, N. Iwamoto, H. Sasaki, M. Ohashi, Y. Oda, S. Tsukita and M. Furuse, “The E3 ubiquitin ligase LNX1p80 downregulates claudins from tight junctions in MDCK cells.” *J. Cell Sci.*, in press.