

## チロシンリン酸化/脱リン酸化を介した樹状突起伸長機構

メタデータ	言語: 出版者: 東京女子医科大学学会 公開日: 2024-04-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 瀧澤, 光太郎, 中村, 史雄 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10470/0002000116">http://hdl.handle.net/10470/0002000116</a>

## 令和5年度東京女子医科大学医学部・基礎系教室研究発表会

日 時：令和5年10月19日（木）11：00～15：10

開催方式：オンライン【Google Meet】

主 催：基礎医学系運営会議幹事会

発表 15 分，質疑応答 5 分

司会（薬理学助教）梶健二郎

（生化学助教）瀧澤光太郎

1. チロシンリン酸化/脱リン酸化を介した樹状突起伸長機構

司会（解剖学（神経分子形態学分野）助教）齋藤文典

2. トロンボポエチンシグナルによる免疫調整機構の解析

（解剖学（顕微解剖学・形態形成学分野）助教）矢作綾野

司会（病理学（人体病理学・病態神経科学分野）准教授）増井憲太

3. *C.elegans* の全身性 RNAi をモデルとした機能性 RNA の輸送機構の解明

（生理学（分子細胞生理学分野）助教）吉田慶太

司会（生理学（神経生理学分野）助教）丸山拓真

4. ヒト iPS 細胞由来心臓組織におけるコネキシン 43 の抑制は、  
心筋細胞増殖を介して収縮力を向上させる

（先端生命医科学研究所助教）高田卓磨

司会（衛生学公衆衛生学（公衆衛生学分野）助教）山口慎史

5. ヘテロクロマチンを標的としたマラリア原虫の生存戦略の解析

（衛生学公衆衛生学（公衆衛生学分野 グローバルヘルス部門）特任助教）森 稔幸

司会（総合教育学修センター（基礎教育学）教授）西井明子

6. カドミウム曝露により惹起される尿細管細胞死の分子基盤の解析

（衛生学公衆衛生学（環境・産業医学分野）助教）藤木恒太

司会（法医学助教）多々良有紀

7. 自己免疫性膀胱炎の病態形成に関与する細菌因子

（微生物学免疫学准教授）大坂利文

司会（総合医科学研究所准教授）田邊賢司

8. CBL 変異を有する慢性骨髄単球性白血病における UTX 機能欠失による急性転化機構の解析

（実験動物研究所大学院生）黒川美有

司会（解剖学（顕微解剖学・形態形成学分野）教授）石津綾子

9. 本学における科研費申請・獲得支援への取組みから導き出す

医科単科大学に適した Pre-Award 支援の在り方

（研究推進センター助教）佐々木孝寛

## 1. チロシンリン酸化/脱リン酸化を介した樹状突起伸長機構

（東京女子医科大学医学部生化学分野）

瀧澤光太郎・中村史雄

神経細胞が高度なネットワークを構築するためには、適切な神経突起の伸長が必要である。セマフォリン 3A (Sema3A) は軸索伸長を負に、樹状突起伸長を正に制御する。Sema3A の下流ではチロシンキナーゼ Fyn の活性化が起こるが、その機構は不明であった。我々は Sema3A 依存的に Fyn を活性化させる分子として受容体型チロ

シンホスファターゼ  $\delta$  (PTP $\delta$ ) を同定した。しかしながら樹状突起伸長に関わる他の PTP $\delta$  基質はほとんど知られていない。そこでリン酸化プロテオミクス解析を行った結果、PTP $\delta$  ノックアウトマウス (Ptp $\delta^{-/-}$ ) において SIRP $\alpha$  の Y501 残基の過剰リン酸化を見出した。SIRP $\alpha$  Y501 は Fyn によってリン酸化されることが知られている。PTP $\delta$  酵素ドメインは SIRP $\alpha$  リン酸化 Y501 (pY501) を直接脱リン酸化し、野生型の初代培養神経では、Sema3A 依存的に pY501 が低下したが、Ptp $\delta^{-/-}$  ではむしろ増加した。SIRP $\alpha$  Y501 の非リン酸化変異体 (Y501F)

の過剰発現では、Sema3Aによる樹状突起伸長作用が消失した。また生体脳へのY501Fの過剰発現は、皮質神経細胞の基底樹状突起の複雑さや総基底樹状突起長を減少させ、先端樹状突起には方向異常が見られた。これらの表現型はPtpδ<sup>-/-</sup>やFynノックアウトマウスでも同様であった。したがってPTPδはSIRPα Y501を間接的にリン酸化する一方で直接脱リン酸しており、このY501のリン酸化/脱リン酸化サイクルが基底/先端樹状突起発達を促進することを示している。

## 2. トロンボポエチンシグナルによる免疫調整機構の解析

(東京女子医科大学医学部解剖学(顕微解剖学・形態形成学分野) 矢作綾野・望月牧子・横溝智雅・石津綾子)

トロンボポエチン(Thpo)は造血幹細胞の維持、自己複製および巨核球・血小板産生に関与するサイトカインである。しかしながら感染・炎症などストレス応答にThpoがどのように関与するのかわからない。今回、炎症時の全身免疫応答と骨髓造血幹細胞による生体反応について解析した。

野生型マウスにLPSを腹腔内接種し、骨髓細胞への影響をフローサイトメトリーにて確認した。骨髓内造血幹細胞数は炎症に関わらず一定の細胞数を維持したが、巨核球-赤芽球前駆細胞(preMegE)数はLPS投与後速やかに低下、巨核球前駆細胞(MKP)および巨核球はLPS投与1日後に増加した。巨核球はストレス下において抗原提示細胞として機能することが報告されていることから、T細胞への抗原提示能の指標であるMHCクラスIIの発現量を解析した。その結果、巨核球に加え、pre-MegE、MKPにおいても発現上昇を認めた。骨髓免疫染色で細胞局在を確認したところ、LPS投与の骨髓はMKP、巨核球の指標となるCD41陽性細胞の近傍にT細胞が存在していた。一方、Thpo<sup>-/-</sup>はLPS投与後も造血幹細胞数、preMegE、MKP数が低下したままだった。以上によりLPSによって、血小板分化が速やかに誘導されること、Thpoは造血幹細胞数、PreMegE、MKPの細胞を調整することにより炎症が促進する可能性が示唆された。

## 3. *C. elegans*の全身性RNAiをモデルとした機能性RNAの輸送機構の解明

(東京女子医科大学<sup>1</sup>医学部生理学(分子細胞生理学分野)、<sup>2</sup>総合医科学研究所)

吉田慶太<sup>1</sup>・末廣勇司<sup>1</sup>・出嶋克史<sup>1</sup>・吉名佐和子<sup>1</sup>・三谷昌平<sup>1,2</sup>

生物にとって細胞間の情報伝達は重要である。近年、RNAが細胞外に分泌されて情報伝達に寄与することが

明らかになりつつある。しかしながら、RNAの細胞間伝播を調節する分子機構についてはまだよくわかっていない。線虫(*C. elegans*)では、RNAiを誘導する二本鎖RNA(dsRNA)が発現細胞外にも拡散して全身でRNAiの効果が現れ、全身性RNAiという現象が起きる。また、餌となる大腸菌にdsRNAを発現させることでも全身性RNAiが起きることから(feeding法)、標準的な遺伝子ノックダウン法として利用されている。一方で、全身性RNAiにおいてdsRNAの細胞間輸送を担う機構は未解明である。

我々は、線虫の全身性RNAiを機能性RNAの細胞間伝播モデルとして、その分子機構の解明を進めている。全身性RNAiに異常をきたす変異体のスクリーニングを実施したところ、REXD-1とTBC-3という2つの分子がdsRNAの伝播に関わることを見出した。これらの因子は、既知の全身性RNAi制御因子であるSID-5と冗長的に機能していた。REXD-1、TBC-3、SID-5のすべてを欠損した三重変異体株は、腸を除く組織においてfeeding法によるRNAiに強い耐性を示した。しかし、同株の擬体腔にdsRNAを直接注入した場合はRNAiが誘導された。これらの結果から、三重変異体株では腸からのdsRNAの分泌が強く阻害されていると考えられる。一方で、腸からのタンパク質の分泌は正常に起きていたことから、dsRNAの分泌の制御は特異的であることが示唆された。以上の結果より、線虫の全身性RNAiにおいてdsRNAの分泌を制御する分子経路が明らかになった。今後、関連する分子などを明らかにしていくことで、機能性RNAの輸送機構の理解がさらに進むことが期待される。

## 4. ヒトiPS細胞由来心臓組織におけるコネキシン43の抑制は、心筋細胞増殖を介して収縮力を向上させる

(東京女子医科大学<sup>1</sup>先端生命医科学研究所、<sup>2</sup>循環器内科) 高田卓磨<sup>1,2</sup>・

松浦勝久<sup>1,2</sup>・飯田達郎<sup>1,2</sup>・小池達也<sup>1,2</sup>・

佐々木大輔<sup>1</sup>・山口淳一<sup>2</sup>・清水達也<sup>1</sup>

〔緒言〕コネキシン43(Cx43)は、心臓の同期的収縮に重要な役割を果たすことが報告されている。しかし、Cx43が直接的に心筋組織の収縮力向上に寄与するかは不明である。我々は以前に、ヒトiPS細胞由来(hiPSC)心筋組織全体の収縮力の直接測定と組織内の細胞レベルでの収縮同期性の評価に成功した。それらの技術を用いて、Cx43をコードするGJA1遺伝子の制御が心筋組織全体の収縮力と同期性に及ぼす影響を検証した。〔対象と方法〕アデノ随伴ウイルスを用いて、hiPSC心筋組織のGJA1の過剰発現またはノックダウン(shGJA1)を行った。拍動数を電気刺激下(60回/分)に統一した上で組織の収縮力を直接測定し、同期性を運動解析にて評価した。