



Critical role of Rho proteins in myosin light chain di-phosphorylation during early phase of endothelial barrier disruption.



香川大学医学部自律機能生理学

平野 真弓

(2023 年度入澤宏・彩記念 JPS 優秀論文賞 (入澤賞))

この度は、2023 年度入澤宏・彩記念 JPS 優秀論文賞を賜り、大変光栄に存じます。また、本賞の選考委員の先生方をはじめ、生理学会の関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

内皮細胞は、細胞間接着の形成により増殖を停止し機能分化することで血管系の恒常性を維持しています。この内皮機能の破綻が動脈硬化等の血管病の基盤となります。

これまで私は、培養内皮細胞の細胞間接着による増殖停止機構や血管透過性の調節機構に関わる研究を行ってきました。内皮細胞はトロンビン刺激によりバリアー機能が障害されること、その際アクチンがストレスファイバー構造を形成することは古くから知られていました。しかし、私は、密な細胞間接着を形成した内皮細胞では、バリアー機能障害初期すなわちトロンビン刺激数分後においては、アクチンストレスファイバーの形成は認められず、細胞膜直下に線維束を形成することを見出しました。このアクチン線維束に 2リン酸化されたミオシン軽鎖が特異的に共局在していました。その後、時間経過とともにミオシン軽鎖 2リン酸化は消失し、アクチン線維束はストレスファイバーへ再編成することを見出しました。本受賞研究では、「内皮バリアー機能障害の初期事象であるミオシン軽鎖 2リン酸化における Rho 蛋白質の役割」を明らかにしました。トロンビンによるバリアー機能障害の初期事象であるミオシン軽鎖 2リン酸化とアクチン線維束形成は、Rho キ

ナーゼ阻害剤やコレステロール合成阻害薬シンバスタチンにより抑制されます。シンバスタチンによる抑制はゲラニルゲラニルピロリン酸により解除され、Rho 蛋白質のノックダウンや Rho 阻害ペプチドの細胞内導入によりミオシン軽鎖 2リン酸化が抑制されることから Rho 蛋白質の関与が示唆され、トロンビンによるバリアー機能障害の初期事象の分子機構を明らかにしました。

受賞連絡を頂いたときには、一旦リタイアした私がお受けすることに迷いがありましたが、少しでも科学の真実を明らかにすることにお役に立っているのならばと思ってお受けしました。今後についてはトロンビンによるアクチンストレスファイバー形成が細胞間接着の成熟度に依存していること、内皮老化とも関連があることの知見を得ていますので、研究のスピードははるかに落ちていますが、あともう少し科学に関わっていきたいと思っています。生きている仕組み、はたらき、理(ことわり)を追求する生理学に対する興味は尽きません。若い研究者の方々の発見、真実の解明に期待を寄せています。

略歴

- 1979 年 九州大学医学部心臓血管研究施設循環器内科 技能補佐員
- 1990 年 米国アリゾナ大学・Research Specialist
- 1997 年 九州大学大学院医学系研究科生理学専攻入学

「健康生活ひとくちメモ」

※脚注の説明は後のページを参照してください。

1: 体内時計を整えて毎日快適にすごしましょう

② 毎日の体内時計の合わせ方

体内時計を一日24時間リズムに同調させるために、朝起きたらカーテンや障子を開けて陽の光を眼一杯に浴び、朝食をきっちり摂りましょう。雨の日でも曇りの日でもその外光量¹⁰⁾は覚醒リズムを整えるのに必要な量¹¹⁾には充分なのです。深夜まで強い光を長く浴びると、体内時計の位相を後退させることになり、外部環境と体内時計のズレを増して体調不良をもたらしてしまうので要注意です。朝食はできるだけ起床後1～2時間以内に、昼食は朝食から5～6時間後に、夕食は10～12時間後に摂るのがベストです。毎朝きちんと定時に朝食をとることが健康に良い理由の一つは、上記のように朝食摂取にも体内時計をリセットする効果があるからです。寝る直前には食事を摂らないようにしましょう。時差のある国に飛行機で出かけるときは、その国の時間に合わない機内食は控えるなどの工夫も、時差ボケを少なくするために、有効でしょう。体内時計の乱れは、不規則な生活やストレスの多い生活の人や高齢者に起こりがちです。夜勤などの交替制勤務者(シフトワーカー)¹²⁾は、起きたらすぐにできるだけ多くの白色光を灯して(あるいは明るいコンビニで買い物をして)から食事を摂り、日中の帰宅時はサングラスなどで強い日光を目に入れないようにし、睡眠時には遮光・遮音に心がけましょう。そして、もし可能であればその勤務スケジュールはなるだけ後にずらすように組んでもらいましょう。

体内時計を乱れたままにすると、体調不良や肌荒れや睡眠障害を招いて、肥満やうつや糖尿病の誘因となり、ガンの発症リスクも高めます。体内時計を外界の24時間周期に同調させて、乱れないように生活しましょう。

岡田泰伸 (生理学研究所)