

プレス通知資料（研究成果）



国立大学法人
東京医科歯科大学
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

報道関係各位

2023年2月2日

国立大学法人東京医科歯科大学

「 ZNF185は血管バリアを構築し血管外への過剰な物質の漏出を抑制する 」 — PKA/RhoAのシグナル伝達を仲介する分子の発見 —

【ポイント】

- プロテインキナーゼ A(PKA)シグナルは血管内皮細胞において RhoA^{*1} 活性を阻害し、細胞に収縮力を発生させる stress fiber^{*2} の形成を抑制することで、強固な細胞間接着を維持し血管のバリア機能を高めています。
- PKA シグナルの活性と特異性は PKA が結合するタンパクに依存しますが、ZNF185^{*3} が PKA の足場タンパクであることを新規に同定し、PKA から RhoA へのシグナル伝達を仲介する役割があることを明らかにしました。
- ZNF185 を介した血管バリア維持機構の解明により、癌や糖尿病、敗血症、アナフィラキシーなどの血管バリア機能が破綻する疾患の治療開発につながることを期待されます。

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学分野の鈴木聡一郎大学院生と安藤史顕助教、内田信一教授らの研究グループは、ZNF185 が血管内皮細胞で RhoA 活性の阻害を介して stress fiber の形成を抑制することを突き止めました。この研究は文部科学省科学研究費補助金、国立研究開発法人日本医療研究開発機構、東京医科歯科大学次世代研究者育成ユニット、東京医科歯科大学重点研究領域、公益財団法人上原記念生命科学財団、公益財団法人薬力学研究会、公益財団法人武田科学振興財団、公益財団法人難病医学研究財団の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Communications Biology(コミュニケーションズバイオロジー)に2023年1月11日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

血管内皮細胞は、血管から間質への血漿成分の漏出を防ぐバリアとしての機能を有しており、このバリア機能が破綻した癌や糖尿病、敗血症、アナフィラキシーなどの疾患においては、血管透過性が亢進し組織の浮腫、循環血漿量の減少などが引き起こされます。

PKA シグナルは血管バリア機能を高める主要な因子として知られており、RhoA 活性を阻害することで細胞

間接着を強固にしますが、細胞内において PKA の局在と活性がどのように制御されているかは不明でした。

【研究成果の概要】

研究グループは、血管内皮細胞の新規 PKA シグナル分子を同定するために、PKA によってリン酸化されるタンパクを独自に開発した手法を用いてスクリーニングし ZNF185 を発見しました。ZNF185 は、細胞骨格を形成するアクチンと結合することが知られていましたが、PKA とも結合しており、アクチン周囲の PKA シグナルを仲介する足場タンパクとしての役割を持つことが明らかになりました。

ZNF185 の存在下では、PKA が活性化されると RhoA 活性を抑制して血管内皮細胞同士の強固な細胞接着が保持されます。しかし、ZNF185 が消失すると足場を失った PKA が細胞膜領域に存在できず、RhoA 活性の上昇により細胞を収縮させる stress fiber が形成され血管透過性が亢進します(図 1)。ZNF185 の相同体^{※4}である *Zfp185* をノックアウトしたマウスの解析でも、血管透過性が亢進しました(図 2)。

本研究により、血管内皮細胞において ZNF185 は PKA/RhoA のシグナル伝達を仲介する足場の役割をしていることが明らかになりました。

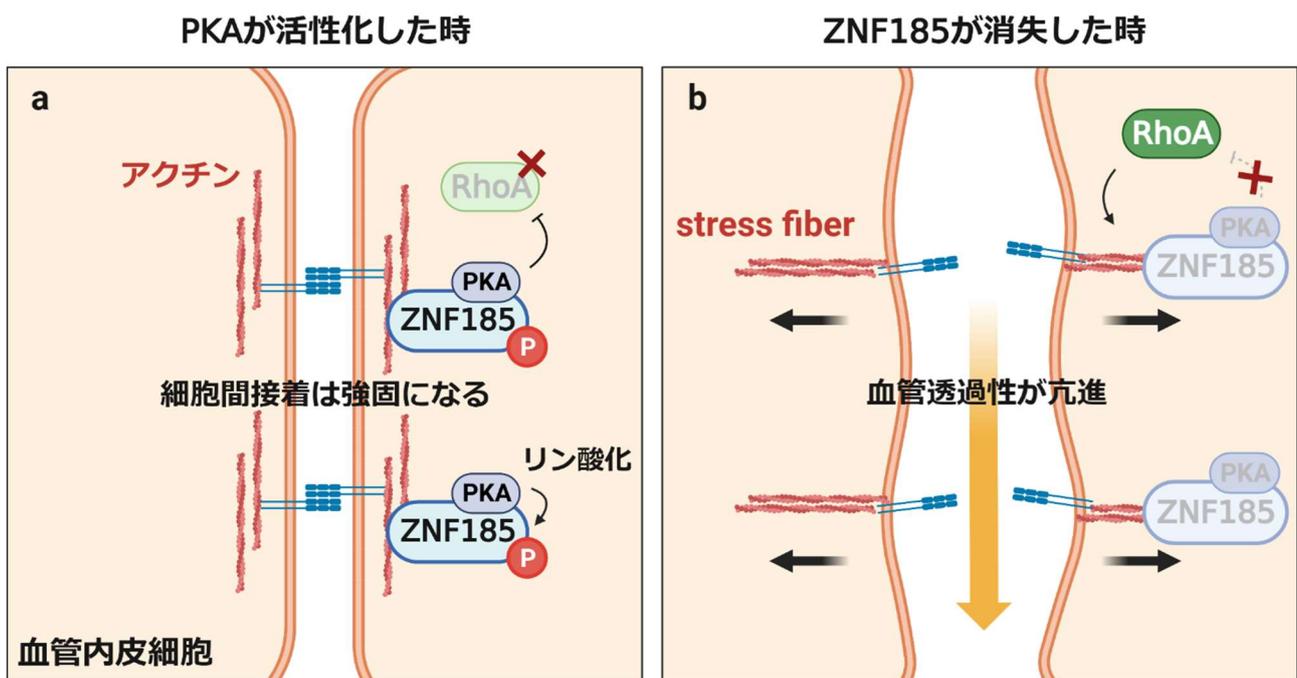


図 1: ZNF185 と PKA による RhoA 活性制御機構

- ZNF185 と PKA は細胞膜領域でアクチンと結合して RhoA の活性化を抑制し細胞接着を強くします(図中の P はリン酸化を表す)。
- ZNF185 が消失すると、PKA が RhoA を抑制できなくなります。活性化した RhoA は stress fiber を形成して、細胞を収縮させることで血管透過性を亢進させます。

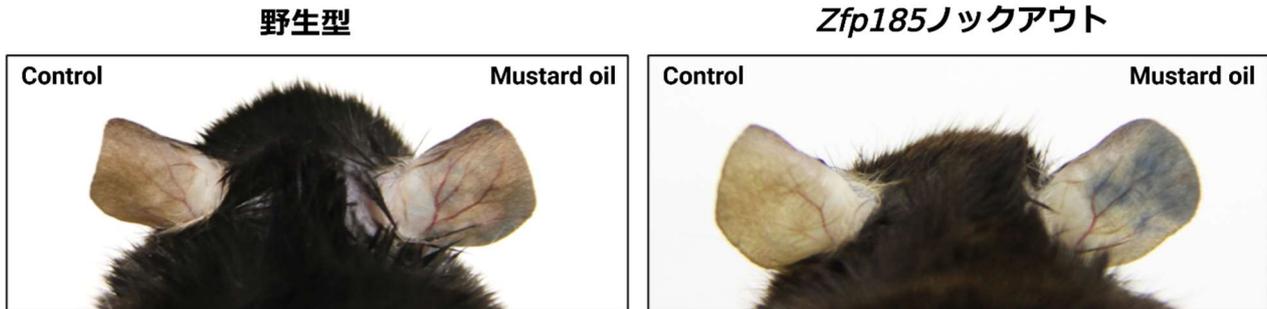


図 2: マウスの血管透過性評価

マウスの尾静脈に色素(エバンスブルー)を投与した後に、血管透過性を亢進させるマスタードオイルを右耳に塗布しました。Zfp185 をノックアウトしたマウスでは、野生型と比して色素の漏出が亢進しました。

【研究成果の意義】

ZNF185 が血管内皮細胞において PKA/RhoA のシグナル伝達を仲介し、血管のバリア機能を維持していることが明らかになりました。癌や糖尿病、敗血症、アナフィラキシーなどの疾患において、PKA が血管透過性を制御する詳細な機序は不明でしたが、本研究の成果が、これらの疾患の病態解明やより特異的な治療法の開発につながることを期待されます。

【用語解説】

- ※¹ RhoA・・・細胞骨格制御の中心的な役割を担うタンパクのひとつ。活性化した RhoA はアクチンに作用し、stress fiber と呼ばれる収縮性の線維を形成する。
- ※² stress fiber・・・アクチンとミオシンからなる線維束であり細胞に張力を与える。
- ※³ ZNF185・・・Zinc finger protein (ZNF) と呼ばれるタンパク質間の相互作用を仲介する分子のひとつ。腫瘍細胞では、細胞の分化・増殖に関与することが知られている。
- ※⁴ 相同体・・・類似した塩基配列の遺伝子で、共通の祖先に由来するもの。

【論文情報】

掲載誌: Communications Biology

論文タイトル: ZNF185 prevents stress fiber formation through the inhibition of RhoA in endothelial cells

【研究者プロフィール】

安藤 史顕（アンドウ フミアキ） Fumiaki Ando

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

腎臓内科学分野 助教

・研究領域

腎臓 水・電解質輸送



鈴木 聡一郎（スズキ ソウイチロウ） Soichiro Suzuki

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

腎臓内科学分野 大学院生

・研究領域

腎臓 細胞骨格制御



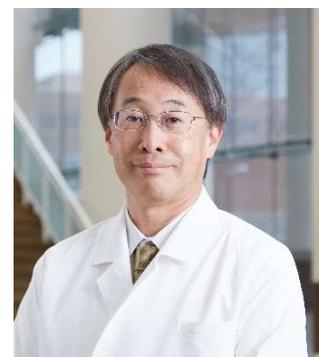
内田 信一（ウチダ シンイチ） Shinichi Uchida

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

腎臓内科学分野 教授

・研究領域

腎臓 水・電解質輸送



【問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

腎臓内科学分野 安藤 史顕（アンドウ フミアキ）

E-mail: fandkidc[@]tmd.ac.jp

＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp