

## [最近のトピックス] 口腔生物学系薬理学分野

# 機械刺激による細胞内IP<sub>3</sub>動態の可視化： —唾液腺由来細胞における機械刺激による2つの異なるIP<sub>3</sub>産生経路—

根津 顕弘

北海道医療大学歯学部口腔生物学系薬理学分野

Akihiro NEZU

Department of Pharmacology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

細胞膜を細いガラスピペットでつつくと、その部位からCa<sup>2+</sup>上昇が起こり、細胞内をCa<sup>2+</sup>が波の様に伝播する“細胞内”Ca<sup>2+</sup>ウェーブが観察される。このCa<sup>2+</sup>上昇は刺激細胞だけでなく周囲の細胞へも伝播し、いわゆる“細胞間”Ca<sup>2+</sup>ウェーブが観察される。機械刺激によるCa<sup>2+</sup>応答は、イノシトール三リン酸（IP<sub>3</sub>）産生を介したCa<sup>2+</sup>放出系が関与すると考えられているが、IP<sub>3</sub>がどのような細胞内動態を示すのか明らかにされていなかった。

我々は、IP<sub>3</sub>バイオセンサー（LIBRA）を開発し、受容体刺激によるIP<sub>3</sub>濃度変化の定量解析やIP<sub>3</sub>動態とCa<sup>2+</sup>応答との関係を明らかにしてきた（Tanimura, *et al.*, 2004, 2009）。今回、機械刺激による細胞内のIP<sub>3</sub>動態を可視化することに成功し、さらにIP<sub>3</sub>産生が2つの異なる経路により調節されることを明らかにしたので紹介する（Nezu, *et al.*, 2010）。

LIBRAの発現した唾液腺由来培養細胞を機械刺激すると、刺激部位からIP<sub>3</sub>の上昇が起こり、その範囲が細胞内に広がる“細胞内”IP<sub>3</sub>ウェーブ様の応答が観察された（Fig. 1）。また機械刺激された細胞に続いて、近傍細胞でもIP<sub>3</sub>濃度が上昇する“細胞間”IP<sub>3</sub>ウェーブが観察された。機械刺激された細胞と近傍細胞のIP<sub>3</sub>濃度上昇は、IP<sub>3</sub>産生酵素であるホスホリパーゼC（PLC）阻害薬の処理により完全に抑制された。またプリン受容体阻害薬存在下では、刺激細胞でのIP<sub>3</sub>濃度上昇は抑制されず、近傍細胞ではほぼ完全に抑制された。これらの結果は、刺激細胞と近傍細胞では異なるPLC活性化経路を介してIP<sub>3</sub>が産生されることを示している。1）機械刺激された細胞：機械刺激による細胞膜の物理的な変形によるPLCの活性化経路、2）近傍細胞：刺激細胞から放出されたATPによるプリン受容体を介したPLCの活性化経路である。細胞膜の物理的な変形がPLCを活性化するメ

カニズムは現在も不明だが、最近の報告で膜の変形による細胞膜受容体の立体構造変化がPLCを活性化する可能性が示されており、今後はこの点について明らかにしていきたい。

## 参考文献

- Nezu A, Tanimura A, Morita T, Tojyo Y. J Cell Sci. 123 (13): 2292–2298, 2010.  
Tanimura A, Morita T, Nezu A, Shitara A, Hashimoto N, Tojyo Y. J Biol Chem. 284(13): 8910–8917, 2009.  
Tanimura A, Nezu A, Morita T, Turner RJ, Tojyo Y. J Biol Chem. 279(37): 38095–38098, 2004.

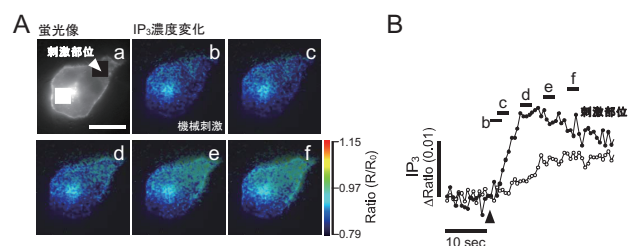


Fig. 1 機械刺激による細胞内IP<sub>3</sub>動態のイメージング。

A) 機械刺激による細胞内IP<sub>3</sub>動態の可視化。刺激部位からLIBRAの蛍光比（IP<sub>3</sub>濃度）が上昇し、細胞内を伝播した。Bar: 10 μm. B) 機械刺激による細胞内IP<sub>3</sub>濃度変化。●: 刺激部位および□: (A) の□内のIP<sub>3</sub>濃度変化を示す。b～fは (A) の画像に対応する。