

-千里ライフサイエンス新適塾-

「難病への挑戦」第50回会合

「上皮バリアによる生体システム構築と その異常による病態」

講 師 月田 早智子 (つきた さちこ)

帝京大学先端総合研究機構 教授

日 時 2022年6月27日 (月) 18:00~19:15

開催場所 千里ライフサイエンスセンタービル 6階 千里ルームA
(WEB 配信併用)

参加費 無料

定 員 会場参加80名、WEB参加200名

参加は事前申込みされた方 (申込締切り6月23日) のみとし、定員になり次第締切ります。

参加希望者は、当財団のホームページの「参加申込・受付フォーム」からお申込み下さい。

<https://www.senri-life.or.jp>

コーディネーター

菊池 章 (大阪大学 感染症総合教育研究拠点 特任教授)

山下 俊英 (大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授)

主催: 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail: dsp-2021@senri-life.or.jp Tel: 06-6873-2006

<https://www.senri-life.or.jp>

【要旨】

「上皮バリアによる生体システム構築とその異常による病態」

帝京大学先端総合研究機構 月田早智子

上皮細胞は、生体で最も数の多い細胞種といわれ、上皮バリアを構築して、体のいたる部位で生体システム構築基盤を構築する。従って、その異常はいろいろな病態に関わる。がんの90%以上は上皮細胞由来とされるが、感染症や炎症、代謝異常など幅広い病態において、上皮細胞が注目される。私共では、電子顕微鏡レベルの組織構築を意識した細胞生物学として、「視て考えて科学する」姿勢のもと、上皮細胞の構造と機能について、細胞接着や細胞間バリア、細胞膜裏打ち構造や細胞骨格、シグナル伝達などの観点から研究を進めてきた。

上皮細胞の第一のミッションは、互いに側面で強く接着をして、細胞シートを形成することである。このとき、数種類の上皮細胞間接着は各々特徴的に分化する。中でも、細胞側面のTight Junction (TJ)は、上皮細胞のアピカル面を取り囲むように一周連続して存在して、細胞間の隙間のない広い上皮細胞シートを形成する。上皮細胞シートは生体の内外を仕切り、生体内を大小様々なコンパートメントに区画化する。その際、上皮細胞アピカル膜はアピカル面バリアとして、TJは上皮細胞間バリアとして、物質移動の制限と選択的透過等に機能する。両者が連動した一連の働きが「上皮バリア」として、生体システム機能基盤を構築し、私共の健康に寄与する。私共は上皮細胞研究の途上で、TJの構造体が丸ごと単離精製できる手法を確立した。これを契機に、TJの画分から、ZO-1、オクルーディン、クローディン (Cldn) をはじめ、著名なTJ関連タンパク質が同定された。上皮細胞の構造と機能の解明を視点として、TJの系統的研究を推進してきた私共は、現在、(1) クローディンを基盤とするTJ細胞間バリア研究と、(2) TJを基盤とする上皮細胞アピカル面バリア研究 の2方向からの上皮バリア研究に至っている。いずれも「上皮バリアを制して、健康を制する」ことへのチャレンジである。

ここでは、分子・細胞・個体レベルでの上皮バリアの解析から病態解析に至るまでの過程を概説する。特に(1)では、27種類のCldnのサブタイプが臓器特異的に多様な組み合わせで発現することによる上皮細胞間バリアの多様性とその構造と機能(例：Cldn1の発現減少によるアトピー、Cldn7や18-2のKOによる潰瘍性大腸炎や胃炎・胃腫瘍など、Cldnの発現変化と病態)について紹介する。また、(2)では、TJがアピカル面バリアと構造的・機能的に連携する構造体として「TJ-アピカル複合体」を見出してからの展開を紹介する。これらの2方向の研究は、上皮バ

リアの異常による病態と各々関連している。そこで、KOマウス解析を中心にした個体レベルの研究内容と、他方面から展開してきたクローディング関連の創薬研究の最新動向にも触れながら、上皮バリア研究の「難病への挑戦」の将来性を議論したい。

【参考文献】

Nakayama, S., Yano, T., Namba, T., Konishi, S., Takagishi, M., Herawati, E., Nishida, T., Imoto, Y., Ishihara, S., Takahashi, M., Furuta, K., Oiwa, K., Tamura, A., and #Tsukita, S. 2021. **Planar cell polarity induces local microtubule bundling for coordinated ciliary beating.** *J Cell Biol* 220(7):e202010034. <https://doi.org/10.1083/jcb.202010034>

Yano, T., Tsukita, K., Kanoh, H., Nakayama, S., Kashihara, H., Mizuno, T., Tanaka, H., Matsui, T., Goto, Y., Komatsubara, A., Aoki, K., Takahashi, R., #Tamura, A., and #Tsukita, S. 2021. **A microtubule-LUZP1 association around tight junction promotes epithelial cell apical constriction.** *EMBO J* 40(2):e104712. <https://doi.org/10.15252/embj.2020104712>

#Tsukita, S., Tanaka, H., and Tamura, A. 2019. **The Claudins: From Tight Junctions to Biological Systems.** *Trends Biochem Sci* 44(2):141-152. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.09.008>

Nakamura, S., Irie, K., Tanaka, H., Nishikawa, K., Suzuki, H., Saitoh, Y., Tamura, A., Tsukita, S., and #Fujiyoshi, Y. 2019. **Morphologic determinant of tight junctions revealed by claudin-3 structures.** *Nat Commun* 10(1):816. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08760-7>

Herawati, E., Taniguchi, D., Kanoh, H., Tateishi, K., Ishihara, S., and #Tsukita, S. 2016. **Multiciliated cell basal bodies align in stereotypical patterns coordinated by the apical cytoskeleton.** *J Cell Biol* 214(5):571-86. <https://doi.org/10.1083/jcb.201601023>

Suzuki, H., Tani, K., Tamura, A., #Tsukita, S., and #Fujiyoshi, Y. 2015. **Model for the architecture of claudin-based paracellular ion channels through tight junctions.** *J Mol Biol* 427(2):291-7. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2014.10.020>

Tokumasu, R., Yamaga, K., Yamazaki, Y., Murota, H., Suzuki, K., Tamura, A., Bando, K., Furuta, Y., Katayama, I., and #Tsukita, S. 2016. **Dose-dependent role of claudin-1 in vivo in orchestrating features of atopic dermatitis.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 113(28):E4061-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1525474113>

Suzuki, H., Nishizawa, T., Tani, K., Yamazaki, Y., Tamura, A., Ishitani, R., Dohmae, N., Tsukita, S., #Nureki, O., and #Fujiyoshi, Y. 2014. **Crystal structure of a claudin provides insight into the architecture of tight junctions.** *Science* 344(6181):304-7.

<https://doi.org/10.1126/science.1248571>

Tamura, A., and #Tsukita, S. 2014. **Paracellular barrier and channel functions of TJ claudins in organizing biological systems: advances in the field of barrierology revealed in knockout mice.** *Semin Cell Dev Biol.* 36:177-85. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2014.09.019>

Yano, T., Matsui, T., Tamura, A., Uji, M., and #Tsukita, S. 2013. **The association of microtubules with tight junctions is promoted by cingulin phosphorylation by AMPK.** *J Cell Biol* 203(4):605-14. <https://doi.org/10.1083/jcb.201304194>

Kunimoto, K., Yamazaki, Y., Nishida, T., Shinohara, K., Ishikawa, H., Hasegawa, T., Okanoue, T., Hamada, H., Noda, T., Tamura, A., Tsukita, S., and #Tsukita, S. 2012. **Coordinated ciliary beating requires Odf2-mediated polarization of basal bodies via basal feet.** *Cell* 148(1-2):189-200.

【略歴】

1976年	東京大学・薬学部・製薬化学科卒業
1978年	東京大学大学院・薬学系研究科・修士課程修了
1983年	東京大学大学院・医学系研究科・博士課程修了
1983年	日本学術振興会・奨励研究員
1986年	東京都臨床医学総合研究所・研究員
1989年	岡崎国立共同研究機構生理学研究所・助手
1994年	京都大学医療技術短期大学部・教授
2003年	京都大学医学部保健学科・教授
2007年	大阪大学大学院生命機能研究科・医学系研究科・教授
2019年	帝京大学戦略的イノベーション研究センター・教授 /大阪大学大学院生命機能研究科・特任教授
2021年	帝京大学先端総合研究機構・教授

—現在に至る