

上皮細胞における『タイトジャンクション (TJ) アピカル複合体』研究の開拓

大阪大学 大学院生命機能研究科・医学系研究科 教授

月田 早智子



研究の背景

細胞同士がタイトジャンクション (TJ) という結合で互いに強く接着して細胞間バリアを確立すると、上皮細胞シートは構造的・機能的に分化して、生体の様々な高次機能を生み出します。接着分子「クローディン (Cldn)」はこのTJの主要な因子です。例えば、27種類あるCldnのうちの一つ (Cldn1) が欠損したマウスは、生まれるとすぐに体中の水分が蒸発してしまいます。これまで、バリア構築におけるCldnの役割は注目されてきましたが、細胞間バリア内チャンネルとしての役割やアピカル膜チャンネル・トランスポーターとともに作用する機能は不明でした。

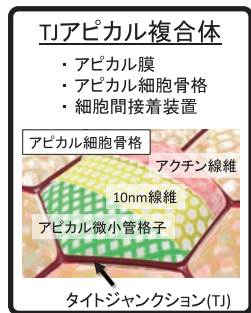
今回、マウスの小腸でCldnの機能を明らかにするとともに、TJを起点にした上皮細胞シートアピカル膜直下全体に広がる『TJアピカル複合体』を見出し、上皮バリアシステムとしての『TJアピカル複合体』という研究分野を開拓しました (図参照)。

研究の成果

小腸で多く発現するCldn2とCldn15の遺伝子を欠損させたダブルノックアウトマウスは栄養不良になり、幼児期に死亡しました。その原因はCldn2とCldn15の細胞間バリア内チャンネルを介して、Na⁺イオンが小腸内腔に供給されず、アピカル膜のNa⁺依存性栄養吸収トランスポーターが機能しないことでした。このことから、Cldnチャンネルとアピカル膜タンパク質がともに機能して生体システムを構築していることがわかりました (図参照)。

また、マウスの気管内腔を覆う多繊毛細胞や一般上皮細胞のアピカル面を超高圧電子顕微鏡トモグラフィーや超解像蛍光顕微鏡などを用いて観察し、『TJアピカル複合体』を同定しました。上皮組織には、一般的に『TJアピカル複合体』が存在し、生体バリアシステムを構築することを明らかにしました。

気管多繊毛上皮細胞の分化状態は、繊毛の根元にある繊毛基底小体Basal body (BB) の配置に反映します。BBの特定部位には、Basal foot (BF) という構造体が付随しています。私たちは、BFの形成に必須な因子ODF2を同定し、ODF2を変異させたマウスを作製しました。ODF2変異マウスは、咳や肺炎、水頭症など、繊毛運動不全に由来する症状を呈します。BFを欠失しているため、繊毛の配置と運動が大幅に乱れることや『TJアピカル複合体』が正常に発達しないことがわかりました。一方、BFが正常に発達したマウスでは、BFが『TJアピカル複合体』に結合することで正常な繊毛運動を確立し、生体



上皮細胞アピカル(頂端部)に存在する細胞骨格とタイトジャンクションを『TJアピカル複合体』というシステムとして捉える

バリアとして働くことが明らかになりました (図参照)。現在、BBの協調的配置構築を数理生物学的アプローチで明らかにするJST・CRESTプロジェクトを別途立ち上げ、さまざまな角度から、生体バリアシステム構築の謎に迫ろうとしています。

今後の展望

TJそのものや『TJアピカル複合体』の異常が、腫瘍形成や炎症、皮膚アトピー様症状、栄養吸収などの代謝や胆汁フロー異常と胆石症、発生異常などを引き起こすことも明らかにしてきました。これらの総合的知見を基盤とした統合的な生体上皮バリアシステム研究をさらに進め、『TJアピカル複合体』の立場から新規生体バリア医療を確立することを目指しています。

関連する科研費

- 平成19-23年度 学術創成研究費「上皮細胞系の統合的理解を目指した細胞接着・細胞骨格研究の新展開」
- 平成23-24年度 挑戦的萌芽研究「クローディンをターゲットとした自己免疫疾患モデルマウスの作出」
- 平成24-26年度 基盤研究 (A)「上皮細胞シートシステムの構築における細胞間接着装置・アピカル膜複合体の役割」
- 平成24-28年度 新学術領域研究 (研究領域提案型)「シリア・中心体系のダイナミズムにおける基底小体・細胞骨格相互作用の役割」

