

【特別推進研究】

生物系



研究課題名 生体機能構築基盤としての上皮バリア学の新展開

大阪大学・大学院生命機能研究科・特任教授

つきた さちこ
月田 早智子

研究課題番号： 19H05468 研究者番号：00188517

キーワード： 上皮バリア、タイトジャンクション、アピカル膜、細胞接着、細胞骨格

【研究の背景・目的】

生体は大小様々な区画に分かれ、各区画は、上皮細胞シートによる「上皮バリア」により、内部環境を外部からの摂動に適応させ種々の生体機能を構築している。上皮バリアは、タイトジャンクション (TJ) による上皮細胞間バリアと上皮細胞アピカル膜によるアピカル面バリアとで形成され、物質移動の制限と選択的透過を行っている。我々は、分子、細胞、個体レベルの TJ 研究を推進し、近年 TJ の接着分子クローデインの構造解析から細胞間バリアの分子構築仮説を提示するなど、TJ 細胞間バリア研究を牽引してきた。最近、細胞間バリアとアピカル面バリアを構造的・機能的に連携させるシステムとして「TJ-アピカル複合体」を同定した。

本研究では、次世代クライオ電子顕微鏡を導入した構造解析により、細胞間バリアの分子構築を生体内実態に即して解明する。また、上皮バリアが、「TJ-アピカル複合体」により、時々刻々と変化する生体機能を構築・制御する機構を解明する。これらを軸に、上皮バリア学の新たな展開および操作法の開拓を目指す。

【研究の方法】

1. TJ 細胞間バリアの生体内での分子構築

細胞間バリアの深い理解とその操作法の開拓には、その分子構造レベルでの精度の高い情報が有用である。本研究の単粒子解析は、結晶を作る必要がないため生体試料を含む分子と分子複合体の構造解析が可能である。我々がこれまでに蓄積した TJ 精製の予備知見は、単粒子解析に利用可能なサンプルの調製に活かすことができる。使用する機器は、原子モデルが決定できる、第8世代のクライオ電子顕微鏡である。

2. TJ-アピカル複合体の階層縦断的な解析

本研究では、我々の提唱した TJ-アピカル複合体を細胞、組織、個体レベルで階層縦断的に解析する。具体的には、TJ-アピカル複合体において TJ とアピカル骨格に結合する蛋白質を探索した際に特定した、微小管の結合蛋白質である4種類の TJ 構成分子 TJMAPs (TJ microtubule-associated Proteins) について解

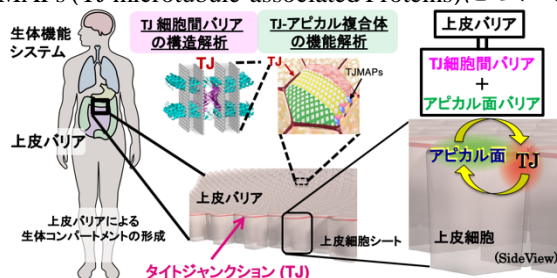


図1 生体構築基盤としての上皮バリアと本研究課題

析を進める。

TJMAPs を介する TJ と、細胞内シグナルやアピカル骨格、膜蛋白質との連携について検討を進め、組織機能と個体機能での TJ-アピカル複合体の役割を解明し、新規生体機能構築・操作基盤を開拓する。

【期待される成果と意義】

本研究により、上皮バリア機能を統合的に理解する「上皮バリア学」が展開される。「TJ 細胞間バリア」と「TJ-アピカル複合体による細胞間・アピカル面バリア」とが連携した、統合的上皮バリア構築原理が明らかになると期待される。その結果、生体機能を制御する巧妙な上皮バリア操作基盤が構築されれば、上皮バリア変調に起因する病態に対し、従来とは異なる方策を提示できる可能性がある。

本研究の意義は、「クローデインによる TJ 細胞間バリアの生体内分子構築の解明」と、「TJ-アピカル複合体を軸とした新アプローチによる上皮バリア研究」とを軸として、「上皮バリアの統合的理解を深め、上皮バリアによる生体機能の制御機構に迫ること」である。

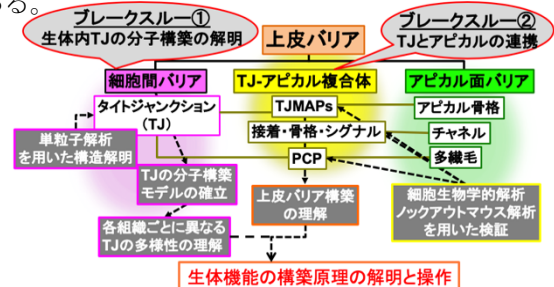


図2 階層縦断的研究進行の概要

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Kunimoto, K., , and Tsukita, S. Coordinated ciliary beating requires *Odf2*-mediated polarization of basal bodies via basal feet. *Cell* 148, 189-200 (2012).
- Saitoh, Y., Suzuki, S., Tani, K., , Tsukita, S., and Fujiyoshi, Y. Structural insight into tight junction disassembly by *Clostridium perfringens* enterotoxin. *Science* 347, 775-778 (2015).
- Tsukita, S., Tanaka, H., and Tamura, A. The claudins: from tight junctions to biological systems. *Trends in Biochem. Sci.* 44, 141-152 (2019).

【研究期間と研究経費】

令和元年度～令和5年度 431,000千円

【ホームページ等】

<http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/tsukita/>
tsukiweb@biosci.med.osaka-u.ac.jp