

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	上皮バリア機能を制御する細胞間接着の分子基盤の解明
研究機関・ 部局・職名	神戸大学大学院医学研究科・教授
氏名	古瀬 幹夫

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	115,000,000	115,000,000	0	115,000,000	115,000,000	0	0
間接経費	34,500,000	34,500,000	0	34,500,000	34,500,000	0	0
合計	149,500,000	149,500,000	0	149,500,000	149,500,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	571,590	12,802,442	17,539,207	14,989,530	45,902,769
旅費	39,900	709,263	898,490	660,070	2,307,723
謝金・人件費等	325,951	13,490,762	15,219,304	15,234,109	44,270,126
その他	379,185	6,342,910	7,128,449	8,668,838	22,519,382
直接経費計	1,316,626	33,345,377	40,785,450	39,552,547	115,000,000
間接経費計	207,000	11,319,000	12,102,000	10,872,000	34,500,000
合計	1,523,626	44,664,377	52,887,450	50,424,547	149,500,000

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
CO2インキュベータ	三洋電機 (株)製 MCO- 38AIC(UV)	1	1,842,750	1,842,750	2011/5/13	神戸大学
バイオイメージングシステムNebula	(株)デジタルマイクロシステムズ製 EM-C2	1	2,031,750	2,031,750	2012/3/26	神戸大学
Milli-Q 水製造装置 メルク(株)製	Milli-Q Advantage本 体 1台 他2 件	1	1,068,243	1,068,243	2012/9/20	神戸大学
JEM-1011後付け デジタルCCDカメラユニット	独国 OLYMPUS SOFT IMAGING SOLUTIONS 社製	1	6,090,000	6,090,000	2013/2/28	神戸大学
Gold 96-well GeneAmp PCRシステム9700	ライフテクノロジーズ ジャパン(株) 製 9700G	1	628,845	628,845	2013/4/24	神戸大学
デジタルCMOSカメラ	浜松ホニクス (株)製 ORCA- Flash4.0 C11578-22U	1	2,204,475	2,204,475	2013/7/18	神戸大学

5. 研究成果の概要

上皮の強いバリア機能に重要な細胞間接着構造であるトリセルラージャンクション(TCJ)の新規構成分子として、3つの相同な膜タンパク質LSR, ILDR1, ILDR2から成るアンギュリンファミリーを同定し、TCJ形成と上皮バリア機能における役割を明らかにした。さらにTCJの膜タンパク質トリセルリンがアクチン細胞骨格の制御に関わることを見出した。いずれもTCJ研究における世界の先駆けとなる研究成果である。研究が遅れていたTCJについて分子レベルで解析する材料と知見を提供することにより、上皮細胞生物学の発展に寄与するとともに、TCJが関与する遺伝性難聴等の病態のメカニズムの理解が進むと期待される。

課題番号	LS084
------	-------

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	上皮バリア機能を制御する細胞間接着の分子基盤の解明
	Elucidation of the molecular basis of cell-cell junctions that regulate epithelial barrier function
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	神戸大学大学院医学研究科・教授
	Kobe University, Graduate School of Medicine, Professor
氏名 (下段英語表記)	古瀬 幹夫
	Mikio Furuse

研究成果の概要

(和文): 上皮のバリア機能を担う細胞間接着構造の中で、これまで研究が遅れていた3細胞結合の分子基盤の解明に取り組んだ。その結果、3細胞結合を構成する新規膜タンパク質アンギュリンファミリーを世界に先駆けて同定することに成功し、その機能の解析から3細胞結合の形成機序の一部を明らかにし、アンギュリンファミリーの遺伝子欠失マウスの病態を見出した。また3細胞結合がアクチン線維形成を介して上皮細胞の形状に影響を及ぼすことを明らかにした。本研究の成果は、上皮細胞の構造に新しい洞察を与えるとともに、上皮バリア機能の異常に伴う病態のメカニズムの理解に寄与する。

(英文): Epithelial barrier function is essential for the protection of the body from the outer environment and homeostasis. In this study, we elucidated the molecular basis of the tricellular junction (TCJ), which is one type of cell-cell junctions involved in epithelial barrier function, but so far has not been well analyzed. We succeeded in the identification of angulin family proteins as novel molecular components of TCJ. We clarified a part of the molecular mechanism of tricellular junction formation and found some disorders in angulin gene knockout mice. Moreover, we found that TCJ is involved in the shape of epithelial cells via F-actin assembly. The results of this study provide a novel insight into the epithelial cell structure and contribute to the understanding of the mechanism of disorders accompanied by impaired epithelial barrier function.

様式21

1. 執行金額 149,500,000 円
(うち、直接経費 115,000,000 円、間接経費 34,500,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

外界から体を保護して恒常性を維持するために上皮がバリアとして機能するには、敷石状に並んで接着した上皮細胞同士の隙間からの物質の漏れを防ぐ必要がある。そのために上皮細胞は細胞間接着装置タイトジャンクション(TJ)によって細胞間隙をシールしている。近年、TJの接着分子クローディングファミリーをターゲットとしたTJの分子生物学的解析が飛躍的に進んだことにより、この研究領域ではTJの機能を調節する分子機構の解明が次の重要な研究課題となっていた。さらに、タイトジャンクションに加えて、強い上皮バリア機能にとって重要と考えられる、3つの細胞の角(かど)が接する領域である「トリセルラージャンクション」を塞ぐ仕組みの解明が新しい研究課題として注目されてきた。このような状況で、本研究は、クローディング後の研究の新しい展開として、(1)3つの細胞の間に形成される細胞接着構造「トリセルラージャンクション」(以下 TCJ)の分子基盤の解明、(2)遊走性血球細胞の細胞シート透過における細胞間接着の開閉の制御機構の解明、(3)上皮バリア機能を規定する TJ の構造の多様性の分子機構の解明に取り組むことを目的とした。そして、研究成果を従来の TJ 研究の知見と統合させ、上皮バリア機能を担う細胞間接着の動態と機能制御機構の全貌を理解することを目指した。

4. 研究計画・方法

(1)トリセルラージャンクション(TCJ)の分子基盤の解明

本研究の直前に、TCJを構成する新規膜タンパク質 LSR を同定し、LSR が正常な TCJ 形成と十分な上皮バリア機能に必要であり、TCJ 構成タンパク質として唯一知られていたトリセルリンを TCJ に局在化させるはたらきを持つことを世界に先駆けて見出した。そこで本研究では LSR-トリセルリン系を手がかりにして、TCJの分子基盤の解明を目指した。具体的には、①LSR-トリセルリン系の上流として LSR が TCJ に局在化するメカニズムを、LSR の変異分子の動態、翻訳後修飾に着目して解析を進め、結合分子の探索を行った。また、この過程で、LSR の相同分子が LSR と同様に TCJ 構成分子として機能するかを検討した。②LSR-トリセルリン系の下流として、トリセルリンが上皮細胞においてアクチン線維の形成と細胞辺縁の張力を制御するメカニズムを、結合分子の同定とその機能解析から進めた。③LSR 遺伝子の組織特異的ノックアウトマウスを複製して表現型を解析した。

(2) 遊走性血球細胞の上皮細胞シート透過における細胞間接着の開閉の制御機構の解明

炎症等により、免疫に関わる遊走性血球細胞が上皮細胞シートを通り抜ける際には TJ が開閉すると考えられているが、その分子機構には不明な点が多く、この仕組みを解明することは学術的にも医学的にも意義が大きい。そこで、本研究では、TJ、TCJ 構成分子、アクチン細胞骨格等の動態に着目しながら、血球細胞透過の過程で上皮細胞間接着構造が動的に開閉する仕組みを解析するために、上皮細胞シートを好中球が透過する様子を生細胞観察できる実験系の確立を目指した。

(3) 上皮バリア機能を規定する TJ の構造の多様性の分子機構の解明

TJ 機能の多様性を生み出す重要な要素の一つとして、形態の多様性があげられるが、それを規定する分子機構はこれまでほとんど解明されていなかった。本研究では、①細胞間接着構造を裏打ちする細胞骨格の張力等の制御により、上皮平面方向の TJ の形状(総延長)を規定する要素を検討した。また、②タイトジャンクションの量的制御を遺伝学的に解析するモデルを確立するために、TJ に形態が類似するショウジョウバエの内胚葉上皮のセプテートジャンクションに着目し、その特異的構成分子と接着装置形成に関与する遺伝子のスクリーニングを行った。

5. 研究成果・波及効果

(1) トリセルラージャンクション(TCJ)の分子基盤の解明

① TCJ(図1)の新規膜タンパク質として同定していた LSR の性状解析に関する論文を出版するとともに、LSR 遺伝子に相同で脊椎動物に広く保存されていた ILDR1, ILDR2 遺伝子の産物を解析した結果、両者ともに LSR と同様 TCJ の構成分子であり、マウスの様々な組織においてそれぞれが特徴的な発

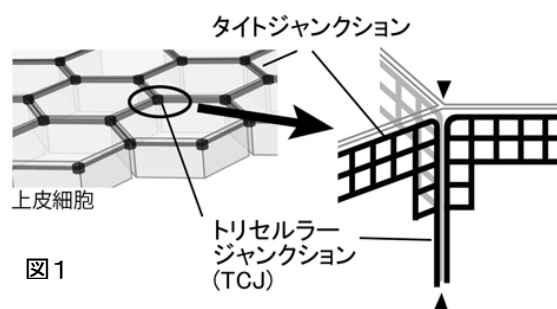


図1

現を示し、全てがトリセルリンを TCJ に局在化させる活性を持つことを明らかにした。そこで、LSR, ILDR1, ILDR2 を合わせて、TCJ を構成する膜タンパク質ファミリーとして「アンギュリンファミリー」と命名した(図2)。研究実施中にヒトの ILDR1 遺伝子の変異が遺伝性難聴 DFNB42 の原因であることがアメリカの研究グループから発表されたことから、ILDR1 について詳細に解析を行ったところ、ILDR1 が少なくともマウスにおいては内耳の聴覚を司るコルチ器の上皮に発現していることを確認した。

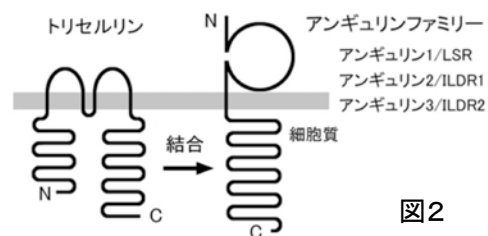


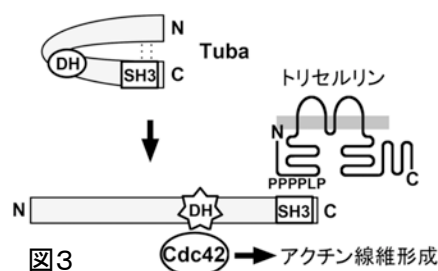
図2

DFNB42 で見られる ILDR1 の変異タンパク質の挙動異常をマウス培養上皮細胞で明らかにして、DFNB42 の病態メカニズムに示唆を与えた。

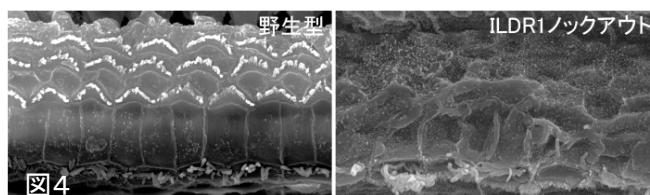
次に、LSR の TCJ への局在化機構として、LSR の細胞質ドメインの膜直下のドメインが重要であること、この部分が脂質修飾を受けることを見出した。すなわち、アンギュリンの TCJ への局在

化には脂質化修飾が重要であることが示され、上皮細胞の角に位置する特殊な膜ドメインとしての TCJ の性状を今後解明していく上で重要な示唆を得た。さらに LSR の細胞質ドメインに結合するタンパク質の候補を同定した。

②TCJの膜タンパク質トリセルリンが、上皮細胞の細胞接着形成時に将来のTCJとなる領域からのアクチン線維形成と上皮細胞の多角形の形態の制御に関与することを見出した。その分子メカニズムを解明するためにトリセルリンの責任ドメインであるN末端側細胞質領域に結合する分子の探索を行った結果、低分子量Gタンパク質Cdc42の活性化因子(GEF)であるTubaを同定し、実際にトリセルリンがTubaとの結合を介してCdc42を活性化することを明らかにした(図3)。



③LSR 遺伝子ノックアウトマウスが胎生致死であることを確認し、血管、および腸管上皮それぞれで特異的に LSR 遺伝子を欠損させたマウスを作成した。このうち、腸管上皮特異的 LSR 欠損マウスでは、LSR 欠損により予想通りトリセルリンの TCJ への濃縮が見られなかった。現在、小腸の異常の有無について形態学的な解析を進めている。並行して、ILDR1 ノックアウトマウスを入手してその表現型を解析したところ、生後に内耳の有毛細胞が細胞死を起こす結果、重度の聴覚障害をきたすことを見出し、ヒトの遺伝性難聴 DFNB42 の病態メカニズムの一端を明らかにした(図4)。



これらの研究はTCJの細胞生物学的研究として世界を大きくリードしており、重要な知見として評価されているばかりでなく、これまでほとんど解析されていなかった上皮細胞の角の領域を分子レベルで定義したことから今後の上皮細胞生物学の進展に寄与することが期待される。事実、LSRを報告した論文では掲載号の注目論文としてピックアップされ、すでに生体バリア機能を専門とする国際学術誌からTCJに関する総説の執筆を依頼されている。また、TCJが関与する遺伝性難聴のマウスモデルに関する米国の研究グループの論文が J. Clin. Invest. 誌に掲載された際には、その解説記事を執筆した。最近 Cell 誌に掲載された TJ の解説図においては、その構成分子の一つとして “Angulins” が記載されており、この名称が今後広く認知されていくものと思われる。さらに、難聴などの疾患に TCJ の異常が関わるメカニズムの一端を解明したことによる医学への貢献も本研究の重要な成果である。

(2) 遊走性血球細胞の上皮細胞シート透過における細胞間接着の開閉の制御機構の解明

ヒト末梢血から単離した好中球を培養上皮細胞の基底膜側から与えて上皮細胞シートを通過する様子を倒立顕微鏡で経時的に生細胞観察する実験系を試行錯誤の末に確立した。培養上皮細胞として蛍光タンパク質 GFP とタイトジャンクション構成分子の融合タンパク質を発現させた MDCK 細胞を用いた結果、細胞間隙を好中球が連続的に通過する様子が観察された。一方、好

中球が単独で通過する際にタイトジャンクションが速やかに開閉する様子も観察された。好中球の通過に伴い上皮細胞のタイトジャンクションの位置が顕微鏡の焦点から外れやすいこと、蛍光が退色しやすいことなどの問題について今後の改善の余地はあるが、これまで文献上報告がなかった上皮細胞における血球細胞透過の生細胞観察に成功したことは大きな進歩である。生理的条件や炎症による病的条件で免疫細胞が上皮を透過することはよく知られているので、本研究で確立した実験系をさらに改善して観察を行うことによりそのメカニズムの一端を解明できれば、免疫学における細胞遊走の研究分野にも波及効果が見込める。

(3) 上皮バリア機能を規定する TJ の構造の多様性の分子機構の解明

①細胞間結合の蛇行によりTJの総延長が長くなることはTJのコンダクタンスの増大につながる。本研究では、トリセルリンが細胞間結合の直線化に関与すること、MDCK細胞におけるZO-1の過剰発現が細胞間結合の蛇行を増大させることを見出し、これらがTJの形態を制御する要素の一つであることが示唆された。

②TJの形態多様性を遺伝学的に解析する目的で、これまで構成分子がほとんど明らかでなかったショウジョウバエ中腸に存在するセプテートジャンクションの特異的構成分子を探索した結果、世界に先駆けてセプテートジャンクションの2種の新規膜タンパク質を同定することに成功し、これらがセプテートジャンクション形成と中腸のバリア機能に必須であることを明らかにした。さらに、これらの分子を指標として、セプテートジャンクションの形成に関わる遺伝子をショウジョウバエ遺伝学で探索した結果、2つの原因遺伝子を同定することに成功している。いずれもセプテートジャンクションの構成分子であり、これらの分子の今後の解析から、タイトジャンクションを含む、上皮バリアに関わる細胞間結合の形成に共通する原理の解明が期待される。

6. 研究発表等

雑誌論文 計 19 件	<p>(掲載済み一査読有り) 計 16 件</p> <p>Kawai Y, Hamazaki Y, Fujita H, Fujita A, Sato T, Furuse M, Fujimoto T, Jetten AM, Agata Y, Minato N. (2011). Claudin-4 induction by E-protein activity in later stages of CD4/8 double-positive thymocytes to increase positive selection efficiency. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.</i> 108(10):4075-4080. http://www.pnas.org/content/108/10/4075.long</p> <p>Umetsu Y, Goda N, Taniguchi R, Satomura K, Ikegami T, Furuse M, Hiroaki H. 1H, 13C, and 15N resonance assignment of the first PDZ domain of mouse ZO-1. (2011). <i>Biomol. NMR Assign.</i> 5(2):207-210. http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12104-011-9301-x</p> <p>Akashi M, Higashi T, Masuda S, Komori T, Furuse M. (2011). A coronary artery disease-associated gene product, JCAD/KIAA1462, is a novel component of endothelial cell-cell junctions. <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> 413(2):224-229. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X11014732</p> <p>Miyamoto T, Furuse M, Furutani-Seiki. (2011). In vivo imaging of tight junctions using claudin-EGFP transgenic medaka. <i>Methods Mol Biol.</i> 762:171-178. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21717356</p> <p>Ohta H, Chiba S, Ebina M, Furuse M, Nukiwa T. Altered expression of tight junction molecules in alveolar septa in lung injury and fibrosis. (2012). <i>Am. J. Physiol. Lung Cell Mol Physiol.</i> 302(2):L193-205. http://ajplung.physiology.org/content/302/2/L193</p> <p>Muto S, Furuse M, Kusano E. (2012). Claudins and renal salt transport. <i>Clin. Exp. Nephrol.</i> 16(1):61-67. http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10157-011-0491-4</p> <p>Kajiya K, Kidoya H, Sawane M, Matsumoto-Okazaki Y, Yamanishi H, Furuse M, Takakura N. (2012). Promotion of lymphatic integrity by angiopoietin-1/Tie2 signaling during inflammation. <i>Am. J. Pathol.</i> 180(3):1273-1282. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002944011010716</p> <p>Yanagihashi Y, Usui T, Izumi Y, Yonemura S, Sumida M, Tsukita S, Uemura T, Furuse M. (2012). A novel smooth septate junction-associated membrane protein, Snakeskin, is required for intestinal barrier function in Drosophila. <i>J. Cell Sci.</i> 125:1980-1990. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22328496</p> <p>Izumi, Y., Yanagihashi, Y., and Furuse, M. (2012). A novel protein complex, Mesh-Ssk, is required for septate junction formation in the Drosophila midgut. <i>J Cell Sci</i> 125:4923-4933. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22854041</p> <p>Matsumoto-Okazaki, Y., Furuse, M., and Kajiya, K. (2012). Claudin-5 haploinsufficiency exacerbates UVB-induced oedema formation by inducing lymphatic vessel leakage. <i>Exp Dermatol</i> 21: 557-559. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0625.2012.01526.x/full</p> <p>Higashi, T., Tokuda, S., Kitajiri, S.I., Masuda, S., Nakamura, H., Oda, Y., and Furuse, M. (2013). Analysis of the angulin family consisting of LSR, ILDR1 and ILDR2: tricellulin recruitment, epithelial barrier function and implication in deafness pathogenesis. <i>J Cell Sci.</i> 136: 966-977. http://jcs.biologists.org/content/126/4/966.long</p> <p>Sugawara, T., Iwamoto, N., Akashi, M., Kojima, T., Hisatsune, J., Sugai, M., and Furuse, M. (2013). Tight junction dysfunction in the stratum granulosum leads to aberrant stratum corneum barrier function in claudin-1-deficient mice. <i>J Dermatol Sci.</i> 70:12-18. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433550</p> <p>Kirschner, N., Rosenthal, R., Furuse, M., Moll, I., Fromm, M., and Brandner, J.M. (2013). Contribution of Tight Junction Proteins to Ion, Macromolecule, and Water Barrier in Keratinocytes. <i>J Invest Dermatol.</i> 133:1161-1169 http://www.nature.com/jid/journal/v133/n5/full/jid2012507a.html</p> <p>Nishida, M., Yoshida, M., Nishiumi, S., Furuse, M., and Azuma, T. (2013). Claudin-2 Regulates Colorectal Inflammation via Myosin Light Chain Kinase-Dependent Signaling. <i>Dig Dis Sci.</i> 58:1546-1559. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306855</p> <p>Iwamoto, N., Higashi, T., Furuse, M. (2013). Localization of angulin-1/LSR and tricellulin at tricellular contacts of brain and retinal endothelial cells in vivo. <i>Cell Struct. Funct.</i> 39:1-8. https://www.jstage.jst.go.jp/article/csf/39/1/39_13015/_article</p> <p>Higashi, T., Lenz, D.R., Furuse, M., Avraham, KB. (2013). A "Tric" to tighten cell-cell junctions in the</p>
----------------	---

	<p>cochlea for hearing. <i>J. Clin. Invest.</i> 123:3712-3715. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23979155 (掲載済み一査読無し) 計 1 件 古瀬幹夫 トリセルラータイトジャンクションの分子構築 <i>Yakugaku Zasshi</i> (2014) 134:615-621 (未掲載) 計 2 件 Nakatsu, D., Kano, F., Taguchi, Y., Sugawara T., Nishizono, T., Nishikawa, K., Oda, Y., Furuse, M., Murata, M. JNK1/2 dependent-phosphorylation of angulin-1/LSR is required for the exclusive localization of angulin-1/LSR and tricellulin at tricellular contacts in Eph4 epithelial sheet. <i>Genes to Cells</i> (in press) Furuse, M., Izumi, Y., Oda, Y., Higashi, Y., Iwamoto, N. Molecular organization of tricellular junctions. <i>Tissue Barriers</i> (in press)</p>
<p>会議発表 計 22 件</p>	<p>専門家向け 計 22 件 古瀬幹夫、増田小百合、小田裕香子 「トリセルラータイトジャンクションの分子構築」 日 本顕微鏡学会第 67 回学術講演会 2011 年 5 月 16-18 日(福岡) 泉裕士、古瀬幹夫 A novel adhesion protein Mesh is essential for smooth septate junction formation and the intestinal barrier function in the Drosophila midgut. 第 63 回日本細胞生物学会大会 2011 年 6 月 27-29 日(札幌) 古瀬幹夫 「細胞同士の隙間を塞ぐ仕組み」 第 23 回高遠・分子細胞生物学シンポジウム 2011 年 8 月 25, 25 日 (伊那) Furuse, M. Tricellular tight junction formation. <i>International conference, Berlin 2011</i> <i>"Barriers and channels formed by tight junction proteins"</i> 2011 年 9 月 22-24 日 (Berlin) Furuse, M. Molecular structure and function of the tight junction. 第 59 回国際歯科 研究学会日本部会学術大会 2011 年 10 月 8, 9 日(広島) Furuse, M., Oda, Y. Cell-cell junctions in epithelial barrier function. 2011 Taiwan-Japan Joint Symposium on Cell Signaling and Gene Regulation. 2011 年 11 月 19, 20 日 (台 南) Higashi, T., Furuse, M. ILDR1 and ILDR2 recruit Tricellulin to tricellular tight junctions. 2011 ASCB Annual Meeting. 2011 年 12 月 15-19 日 (Denver) 小田裕香子、大谷哲久、池ノ内順一、古瀬幹夫. Tricellulin regulates epithelial cell shape by controlling actomyosin organization via a Cdc42GEF Tuba. 第 45 回日本発生生物学会・第 64 回日本細胞生物学会合同大会 2012 年 5 月 28-31 日(神戸) 徳田深作、古瀬幹夫. Regulation of tight junctions and actin cytoskeletons by the osmotic gradient in two different renal cell lines. 第 45 回日本発生生物学会・第 64 回日本細胞生物学会合同大 会 2012 年 5 月 28-31 日(神戸) 東智仁、北尻真一郎、中村一輝、古瀬幹夫. ILDR1 and ILDR2 recruit Tricellulin to tricellular tight junctions. 第 45 回日本発生生物学会・第 64 回日本細胞生物学会合同大会 2012 年 5 月 28-31 日(神戸) Furuse, M., Iwamoto, N., Oda, Y., Higashi, T. The structure of tight junctions in brain endothelial cells. 第 35 回日本神経科学学会/Nueroscience 2012 シンポジウム「神経血管相互作用」. 2012 年 9 月 18-21 日(名古屋)招待講演 Furuse, M. Molecular dissection of smooth septate junctions in the Drosophila midgut. Symposium "Molecular Structure and Function of the Apical Junctional Complex in Epithelia and Endothelia" 2012.11.1-4 (Merida, Mexico) 招待講演 Higashi, T., Tokuda, S., Kitajiri, S., Nakamura, H., Oda, Y., Furuse, M. Analysis of LSR, ILDR1 and ILDR2: Tricellulin recruitment, epithelial barrier function and implication in deafness pathogenesis. Symposium "Molecular Structure and Function of the Apical Junctional Complex in Epithelia and Endothelia" 2012.11.1-4 (Merida, Mexico) Tokuda, S., Higashi, T., Furuse, M. Regulation of tight junctions by the osmotic gradient in two different renal cell lines. Symposium "Molecular Structure and Function of the Apical Junctional Complex in Epithelia and Endothelia" 2012.11.1-4 (Merida, Mexico) Iwamoto, N., Higashi, T., Furuse, M. Evidences of tricellular tight junctions in brain endothelial cells.</p>

	<p>Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on Blood Brain Barrier. 2012.12.5-8.(Cold Spring Harbor, USA)</p> <p>Higashi, T., Tokuda, S., Kitajiri, S., Nakamura, H., Oda, Y., Furuse, M. Analysis of the angulin family consisting of LSR, ILDR1 and ILDR2: Tricellulin recruitment, epithelial barrier function and implication in deafness pathogenesis. The 2012 ASCB Annual Meeting. 2012.12.15-19 (San Francisco, USA)</p> <p>Mikio Furuse. Tricellular junctions: molecular organization, function and implication in deafness pathogenesis. NIDCD Seminar Series 2012-2013. 2013.3.5 (NIH, Bethesda, USA) 招待講演</p> <p>古瀬幹夫. トリセルラータイトジャンクションの分子構築と上皮バリア機能における役割. 日本薬学会第133年会 シンポジウム「上皮を標的とした創薬研究の新展開」2013年3月28日(横浜)</p> <p>岩本典子, 東智仁, 古瀬幹夫. Evidences of tricellular tight junctions in brain endothelial cells. 第65回日本細胞生物学会大会 2013年6月19-21日(名古屋)</p> <p>Moriwaki, K., Asahi, M., Furuse, M. Generation of an inhibitory antibody against claudin-15 for modulation of the intestinal barrier function. 第87回日本薬理学会年会 2014年3月19-21日(仙台)</p> <p>Furuse, M. Molecular organization of tricellular tight junctions. Joint Workshop Universite Catholique de Louvain and Kobe University "Cell polarity and cell adhesion". March 10, 2014 (Universite Catholique de Louvain, Brussels)</p> <p>Furuse, M. Tricellular Tight Junctions: Molecular Organization and Implication in Epithelial Barrier Function. University of Washington-Kobe University Symposium on Membrane Biology. March 27-18, 2014 (University of Washington, Seattle)</p> <p>一般向け 計0件</p>
<p>図書</p> <p>計0件</p>	
<p>産業財産権</p> <p>出願・取得状況</p> <p>計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>神戸大学大学院医学研究科細胞生物学分野</p> <p>http://www.med.kobe-u.ac.jp/cellb/</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>(1) 第77回サイエンスカフェ神戸「からだをつくる細胞シートのはなし」。平成24年3月10日。神戸市庁舎。一般市民(高校生を含む)。28名。本研究の背景となる上皮、細胞接着、上皮バリア機能について話題を提供し、対話を行った。</p> <p>(2) 第21回サイエンスカフェ伊丹「からだをつくるもれない細胞シートのはなし」。平成24年11月17日。伊丹市立生涯学習センター。一般市民。30名。本研究の背景となる上皮、細胞接着、上皮バリア機能について話題を提供し、対話を行った。</p> <p>(3) サイエンスカフェ立守「からだをつくるもれない細胞シートのはなし」。平成25年12月17日。私立立命館守山高校(滋賀県守山市)。細胞生物学に興味を持つ高校1-2年生。約15名。本研究計画の背景である上皮のバリア機能と細胞接着に関する話題を提供し、対話を行った。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載</p> <p>計0件</p>	

様式21

その他	
-----	--

7. その他特記事項