

月田 早智子

大阪大学生命機能/医学系研究科
教授

細胞間接着・骨格の秩序形成メカニズムの解明と
上皮バリア操作技術の開発

§1. 研究実施体制

(1)「月田」グループ

① 研究代表者:月田 早智子 (大阪大学生命機能/医学系研究科、教授)

② 研究項目

アピカル複合体秩序形成メカニズムの解析と操作法開拓のための *in vivo* 解析

- 1) 「アピカル微小管」形成過程の解析
- 2) 初代培養光学系構築
- 3) 「アピカル複合体」マニピュレーション
- 4) 「Active 複合体」の解析
- 5) 一般上皮「アピカル複合体」解析
- 6) 「アピカル複合体」の統合的モデル構築

(2)石原グループ(東京大学)

① 主たる共同研究者:石原 秀至 (東京大学総合文化研究科、教授)

② 研究項目

アピカル膜の繊毛基底小体の形成過程のモデル化と理論解析

- 1) アピカル膜の繊毛基底小体の配列秩序形成過程のモデル化と理論解析
- 2) *in vitro* 構成実験の数理モデル化と理論解析

(3)大岩グループ (研究機関別)

① 主たる共同研究者:大岩 和弘(情報通信研究機構 未来 ICT 研究所、主管研究員)

② 研究項目

in vitro 再構成実験系の構築と解析

- 1) 広域蛍光3D 観察システムの構築
- 2) 軸糸断片を用いた再構成実験
- 3) DNA origami技術による再構成実験

(4)「米村」グループ

① 主たる共同研究者:

米村 重信 (理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター、室長)

② 研究項目

張力感受性と形態形成の相関性の定性的、定量的解析

- 1) 3次元培養法とその形態解析の方法の確立
- 2) 2次元・3次元培養による張力感受性と形態形成の相関性の定性的、定量的解析
- 3) 形態形成実験に基づいた3次元 vertex モデルの構築
- 4) 張力センサー蛋白質の構造と物性解析ならびに変異張力センサー蛋白質の設計

§2. 研究実施の概要

多細胞生物において、種々の細胞機能は、細胞内および細胞間の分子・分子複合体が協同的に働くことにより構築される。上皮細胞シートにおいて個々の細胞は、細胞間接着装置タイトジャンクション(TJ)によって強く接着し、敷石状の細胞輪郭を示す。

私共は最近、超解像光学顕微鏡SIMや超高圧電子顕微鏡トモグラフィー(UHVEMT)等の先進的な観察技術を用いることにより、アピカル膜の直下に規則的な微小管格子が分布し、それらが上皮組織の分化に伴い発達していくことを見出した(図 2.1左)。この微小管格子は、これまで上皮細胞において知られていた中心体から伸びる微小管とも、中心体と関係なく細胞長軸にそって配列する微小管とも異なる、新しいものである。また、この微小管格子は、多繊毛上皮細胞の規則的な繊毛の配置に代表されるようなアピカル構造の基盤をなすことがわかった。さらに、この微小管が一般細胞においてもTJにリンクして一体として機能する可能性が示されたことから、アピカル骨格構造・TJ複合体を「アピカル複合体」というシステムとして定義した(月田グループ)。本プロジェクトでは、このアピカル複合体について、実験・理論の両方向から、その構造と機能にアプローチしている。

気管多繊毛上皮細胞のアピカル面では、規則的な微小管格子が存在し、繊毛基部の基底小体との相互作用によって組織機能が創出される。この気管多繊毛上皮における秩序形成について、基底小体と微小管からなるActive複合体を最小単位としたモデルを構築し、数値シミュレーションとその解析を行った。これにより、関連研究で行われている単一フィラメント間の相互作用とは異なる、新たなダイナミクス(疎密波相)を見出し、秩序形成における複合体の重要性を明らかにした(石原グループ)。ただし、現状ではin vivoでみられる現象を記述するモデルとしては不十分であり、実験系構築、及び、モデルの改良を進めている(石原、大岩、月田グループ)。

一般細胞における「アピカル複合体」は様々なシグナルによって制御されていることが想定される。こうしたシグナルの一つとして、細胞が受ける張力に対する感受性に注目し、力学的シグナルと組

織レベルでの形態形成との関連性について、実験系と数理モデルの構築を進めている(米村グループ)。

以上の結果を統合していくことで、細胞接着・骨格の秩序形成に新しい視点を開く基盤の構築を目指し、プロジェクトを進行している。

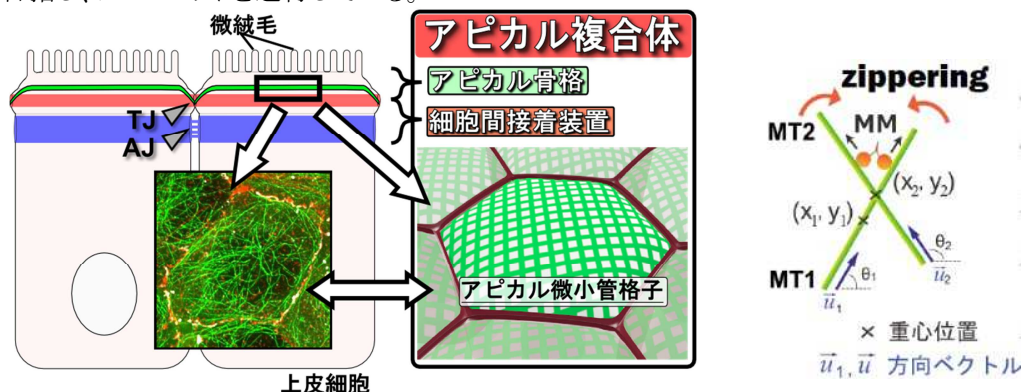


図 2.1 アピカル複合体(左)と、数理モデル化に際して注目するジッパーリング効果(右)

§3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

参考論文詳細情報

参考1. Hiroshi Suzuki, Tomohiro Nishizawa, Kazutoshi Tani, Yuji Yamazaki, Atsushi Tamura, Ryuichiro Ishitani, Naoshi Dohmae, Sachiko Tsukita, Osamu Nureki, Yoshinori Fujiyoshi, “Crystal Structure of a Claudin Provides Insight into the Architecture of Tight Junctions”, Science, Vol. 344 no. 6181 pp. 304-307, 2014.

参考2. Kazuhiro Tateishi, Yuji Yamazaki, Tomoki Nishida, Shin Watanabe, Koshi Kunimoto, Hiroaki Ishikawa and Sachiko Tsukita, “Two appendages homologous between basal bodies and centrioles are formed using distinct Odf2 domains”, Journal of Cell Biol., vol.203, pp. 417-425, 2013(DOI:10.1083/jcb.201303071)

参考3. Tomoki Yano, Takeshi Matsui, Atsushi Tamura, Masami Uji and Sachiko Tsukita, “The association of microtubules with tight junctions is promoted by cingulin phosphorylation by AMPK”, Journal of Cell Biol., vol.203, pp.605-614, 2013(DOI: 10.1083/jcb.201304194)