

月田 早智子

大阪大学大学院生命機能/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 (大阪大学大学院生命機能/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

① 主たる共同研究者: 石原 秀至 (明治大学大学院理工学研究科、准教授)

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

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)* in vitro再構成システム構築と特性変調による数理モデルの妥当性評価
- 3) DNA origami技術による再構成実験

(4) 米村グループ

- ① 主たる研究代表者: 米村 重信 (理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター、チームリーダー)
- 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
 - 5)* 変異 ES 細胞の作成と解析

*:今年度新規実施項目

§ 2. 研究実施の概要

多細胞生物における種々の細胞機能は、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)によって強く接着することで上皮細胞シートを形成し、生体内の環境に応じて物質やイオンの透過性を最適化した構造的・機能的バリアを形成する(Suzuki, et al. Science 2014)。このバリアが非常に動的であること、アピカル面に存在する細胞骨格と密接に関わっていることから、本プロジェクトではアピカル骨格構造・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繊毛基部の基底小体と相互作用することによって組織機能が創出される。今年度は、気管上皮細胞の初代培養系を用いた高分解能・長時間のライブイメージング法を新規に確立した(月田班)。気管上皮発生過程における情報と、ライブイメージングによる情報をもとに、基底小体と微小管の相互作用に基づくモデルを構築し、シミュレーションとその解析を進めている(石原班)。

これらの実験と並行して、細胞の持つ複雑さを一定レベルで維持したin vitro 再構成実験系の確立を進めている。特性を明らかにした生体分子(微小管、ダイニン、キネシンなど)に加え、DNA origamiなどの最新技術を駆使し試験管内で系を構築し、自己組織化という観点から、アピカル複合体の構築原理についての解析を進めている(大岩班)。

一般細胞において、「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。現在、微小管系とアクトミオシン系のクロストークを示すデータも得られ、複数種の骨格構造が統合された系として「アピカル複合体」の機能を考える必要がある(月田班)。また、細胞が受ける種々のシグナルの一例として特に張力感受性に注目し、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(米村班)。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。

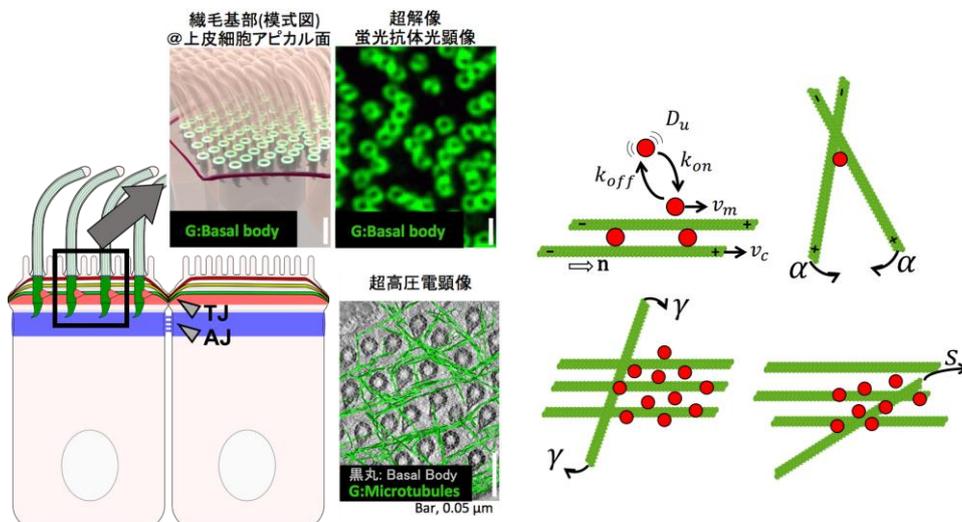


図 多繊毛上皮細胞の秩序形成(左)と、数理モデル化に際して想定するフィラメントの相互作用(右)

代表的な論文

Yasunori Saitoh, Hiroshi Suzuki, Kazutoshi Tani, Kouki Nishikawa, Katsumasa Irie, Yuki Ogura, Atsushi Tamura, Sachiko Tsukita, and Yoshinori Fujiyoshi, “Tight junctions. Structural insight into tight junction disassembly by *Clostridium perfringens* enterotoxin”, *Science*, vol.13, pp.775-778, 2015 (DOI: 10.1126/science.1261833)