

課題番号: **LS084**
助成額: 150 百万円

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

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成 23 年 2 月 10 日
～平成 26 年 3 月 31 日

専門分野
細胞生物学

キーワード
細胞間相互作用・細胞外基質／細胞構造・機能

WEB ページ
<http://www.med.kobe-u.ac.jp/cellbl/>

古瀬 幹夫 神戸大学大学院医学研究科 教授
Mikio Furuse



研究背景

皮膚や、消化管などの管状の器官の内側を覆う細胞のシートは、物質を漏らさないバリアとして、異物の侵入を防ぐとともに体内の適正な環境を維持するのに欠かせない。しかし、細胞シートがバリアとして働くために細胞同士の隙間を塞ぐ仕組みの全貌はまだ解明されていない。

研究目的

3つの上皮細胞の角が接する領域:「トリセルラー・ジャンクション」を塞ぐ仕組みにはまだ不明な点が多い。そこで、私たちが見出したトリセルラー・ジャンクション構成タンパク質の機能を解析することにより、上皮バリア機能におけるトリセルラー・ジャンクションの役割の理解を目指す。

実績

代表論文: J. Cell Sci., 126, 966-977, (2013)

研究成果

トリセルラー・ジャンクションの新規構成分子ファミリーの同定

トリセルラー・ジャンクションの新規膜タンパク質としてアンギュリンファミリー (LSR, ILDR1, ILDR2) を世界に先駆けて同定した。アンギュリンファミリーが十分な上皮バリア機能とトリセルリンの局在化に必要であることを示し、遺伝性難聴に関わる ILDR1 の変異タンパク質の性質を明らかにした。

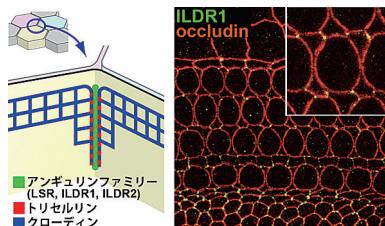


図1. [左]トリセルラー・ジャンクションの分子構築の模式図。アンギュリンファミリーはその中心に存在する。[右]内耳コルチ器におけるILDR1の局在(蛍光抗体法)。

トリセルラー・ジャンクションにおけるアクチン線維制御機構の解明

トリセルリンがCdc42GEF Tubaと結合してCdc42を活性化し、アクチン線維束形成を制御して上皮細胞の辺縁の張力の発生に関わることを見出した。細胞の形態形成におけるトリセルラー・ジャンクションの新しい役割を解明した。

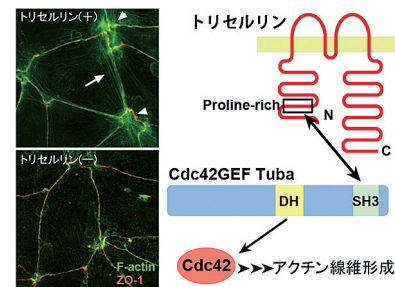


図2. [左]上皮細胞の角の領域(矢頭)から伸びるアクチン線維(矢印)。トリセルリン発現抑制細胞では消失する(下)。[右]明らかになったメカニズムの模式図。

2030年の
応用展開

上皮バリア機能の異常に伴う疾患のうち、細胞間接着装置の機能の異常が関与する病態のメカニズムが分子レベルで理解できるようになる。その仕組みが細胞生物学、生理

学をはじめとする基礎医学の教科書に記述される。