

上皮バリアの恒常性に関わる分子機構の解明

長, 佑磨

<https://hdl.handle.net/2324/7363605>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (理学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :



氏 名 : 長 佑 磨

論 文 名 : 上皮バリアの恒常性に関わる分子機構の解明

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

私は博士課程の研究期間において、多細胞生物における生体内の恒常性維持に必須である上皮組織のバリア機能の形成及び維持に関わる分子機構の解明に取り組んだ。体表や器官の表面に位置する上皮細胞シートは、外界と体内環境を隔てるバリアとして機能しており、その破綻は異物の体内への侵入を許し、アトピー性皮膚炎や炎症性腸疾患など多くの慢性炎症病態を引き起こすことが知られている。先行研究から、上皮細胞間に形成される接着構造であるタイトジャンクション(Tight junction、以下 TJ) が上皮バリア機能を担う細胞膜構造であることが明らかになっているが、TJ の形成や制御のメカニズムには未解明な問題が存在する。

本研究では、上皮バリア機構に関する、3 つの未解明な問題に取り組んだ。第一に、3 つの上皮細胞間に形成される 3 細胞間の TJ (tricellular Tight Junction、以下 tTJ) の形成機構を解明した。上皮細胞シートは多角柱の形をした上皮細胞から形成されており、シート中には、3 つの上皮細胞が同時に接着する領域が多数存在する。この領域においても、バリアの完全性を維持することは上皮バリアの形成に重要である。本研究では、tTJ 膜タンパク質として同定されている Tricellulin がアクチン細胞骨格と結合し、ミオシンを動員することで、アクトミオシンの収縮力を利用して、3 細胞間に生じる間隙を最小化する機構を解明した。

第二に、アポトーシス細胞の出現などによって上皮細胞シートに生じる TJ の破綻に際して、迅速に新生 TJ の形成を誘導する機構の解明に取り組んだ。上皮細胞シートに生じるアポトーシス細胞は、周囲の上皮細胞と TJ を形成できないため、アポトーシス細胞を迅速に排除しなければ上皮バリアの完全性が損なわれる。またアポトーシス細胞を排除した後、新たに接する上皮細胞間で迅速に新生 TJ を形成する必要がある。私は、新生 TJ 形成は、Rho-ROCK 経路の下流で活性化される膜型セリンプロテアーゼ Matriptase を介した Claudin の補充機構によって達成されることを見出した。上皮細胞のラテラル膜には TJ 形成に寄与していない未重合の Claudin が EpCAM という別の膜タンパク質と複合体を形成した状態で備えられており、上皮バリアの破綻に応じて、Matriptase が活性化し EpCAM を切断することによって、未重合の Claudin が遊離して新生 TJ の形成が誘導されることを明らかにした。また、この分子機構は単層上皮のみならず、重層扁平上皮である皮膚の顆粒層における TJ 形成においても機能していることを明らかにした。

第三に、上皮細胞シートに生じたアポトーシス細胞が隣接する上皮細胞によって迅速に排除されるメカニズムの解明に取り組んだ。アポトーシス細胞と隣接する上皮細胞の、アポトーシス細胞と接する形質膜の近傍において、局所的かつ持続的に細胞内カルシウムイオンが上昇する現象を見出し、私はこれを Calcium response in effectors of apical extrusion (CaRE) と命名した。また、この細胞内カルシウムイオン上昇はアポトーシス細胞を押し出す駆動力となるアクトミオシンの収縮に寄与することを見出した。さらに、CaRE の分子機構として、細胞間接着構造の 1 つであるデス

モゾームの近傍に係留された小胞体の IP3 受容体の活性化によって引き起こされることを明らかにした。

これらの 3 つの分子機構の破綻は、いずれも上皮バリア機能の破綻につながることから、いずれも上皮バリアの形成維持に必須であることを明らかにした。先行研究により、Tricellulin 遺伝子の変異はヒトの遺伝性難聴 (DFNB49) の原因になることが報告されており、EpCAM 遺伝子の変異は、先天性房状腸症 (Congenital Tufting Enteropathy、以下 CTE) という先天性の腸の炎症性疾患の原因となることが知られている。また、デスモゾーム関連遺伝子の変異は、皮膚のバリア異常をはじめ、様々な臓器の機能不全を引き起こす。私が博士課程の期間において見出した、上皮バリアに関わる新たな分子機構は、これらの疾患の新たな治療法の創出に役立つ知見であると考ええる。