

Tight junctions and epithelial cell polarity

Shoichiro Tsukita

月田承一郎

Tsukita Cell Axis Project, ERATO, JST & Department of Cell Biology, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto 606-8501, Japan

私達は、京都大学大学院医学研究科分子細胞情報学講座において研究を続けているが、その研究が5年後にどのようなようになるかを予測し、その時に必要になるであろう新しい研究の「芽」をあらかじめ育てておくことを目的として本プロジェクトはスタートした。5年が経過した今、どのような「芽」がめばえてきたかは、プロジェクトを支えてきた若い研究者から本シンポジウムにおいて報告される。私は、ここでは、京都大学の私達の研究室でこの5年間に進んだタイトジャンクションに関する研究を紹介し、本プロジェクトで生まれた「芽」のいくつかがすでにこの研究と直接むすびつきつつあることを紹介することによって、本シンポジウムのまとめとしたい。

多細胞生物は上皮細胞に囲まれることにより、まず、自己の内と外に区別される。体の中は、さらに、上皮細胞や内皮細胞のシートにより、いくつもの部屋に分けられており、それぞれの部屋の中のイオン環境や蛋白質の種類・濃度などは、それぞれの機能に応じて大きく異なっており、この環境を動的に保っていることが、多細胞生物が生きていく上で必要不可欠である。しかし、多細胞生物であるが故に、これらの部屋を仕切る壁は細胞を並べて作らざるを得ず、壁がバリアーとして機能するには、細胞間を通った物質の移動（漏れ）を防ぐための特殊な接着機構が必要となる。それがタイトジャンクション（以下TJ）と呼ばれる接着装置で、ここでは隣り合う細胞の細胞膜の距離がゼロにまで近づいていて、細胞間を通った物質の移動を防いでいる。

一方で各部屋の内部の環境を外との物質の交換を通して動的に保つためには、いろいろな物質が細胞シートを横切る必要があるが、それには2つのルートがある。細胞そのもの、すなわち細胞膜そのものを横切って運ばれるルートはtranscellular pathwayと呼ばれ、ここには多くのチャネル分子やポンプ、トランスポーターなどが関わっている。このpathwayはこれまでの生理学研究の中心的テーマの一つであった。一方、細胞間、すなわちTJを横切って運ばれるルートはparacellular pathwayと呼ばれる。TJがバリアーのために存在するという議論と一見矛盾するようであるが、一般的にTJは選択的にイオンなどを通しうるバリアーであると言える。物質によっては主にparacellular pathwayを通して部屋の内外で交換されることも知られて

おり、このpathwayもtranscellular pathwayと同様に重要であると考えられてきた。しかし、TJの分子的基盤に関する我々の知識がきわめて未熟であったために、その解析は遅れていた。

我々は、この数年間の間に、これまで全くの謎とされてきたTJで機能する接着分子として、オクルディンさらにはクローディンを同定することに成功し、TJの分子生物学的解析への道を開いた。急速に蓄積されつつあるTJの分子基盤に関する知識に基づいて、paracellular pathwayの新しい生理学の医学生物学における意味と方向性について論じてみたい。また、TJは上皮細胞の極性形成（細胞軸の形成）にも決定的な役割を果たすことが知られており、その点についても論じてみたい。

そして、最後に、本プロジェクトで得られた成果が、すでにこのTJ研究と結びついている例を2つ示したい。一つは、本プロジェクトで我々としては初めて扱い始めた「線虫」を用いた研究である。プロジェクト開始時に、浅野らによって、細胞内のミトコンドリアの局在の分子機構を解析する目的で線虫の系が導入されたが、この系が安定に使えるようになって、プロジェクトの途中から、線虫を用いたクローディンの解析を始めている。二つ目は、本プロジェクトでこれも我々としては初めて扱い始めた「GFP融合蛋白質」を用いた生きた細胞における高分解能観察技術を用いた研究である。この技術も、清末によって微小管およびその結合蛋白質の解析のために導入されたものであるが、そこで得たノウハウを用いて、一本ずつのTJストランドの動態を解析することに成功しつつある。