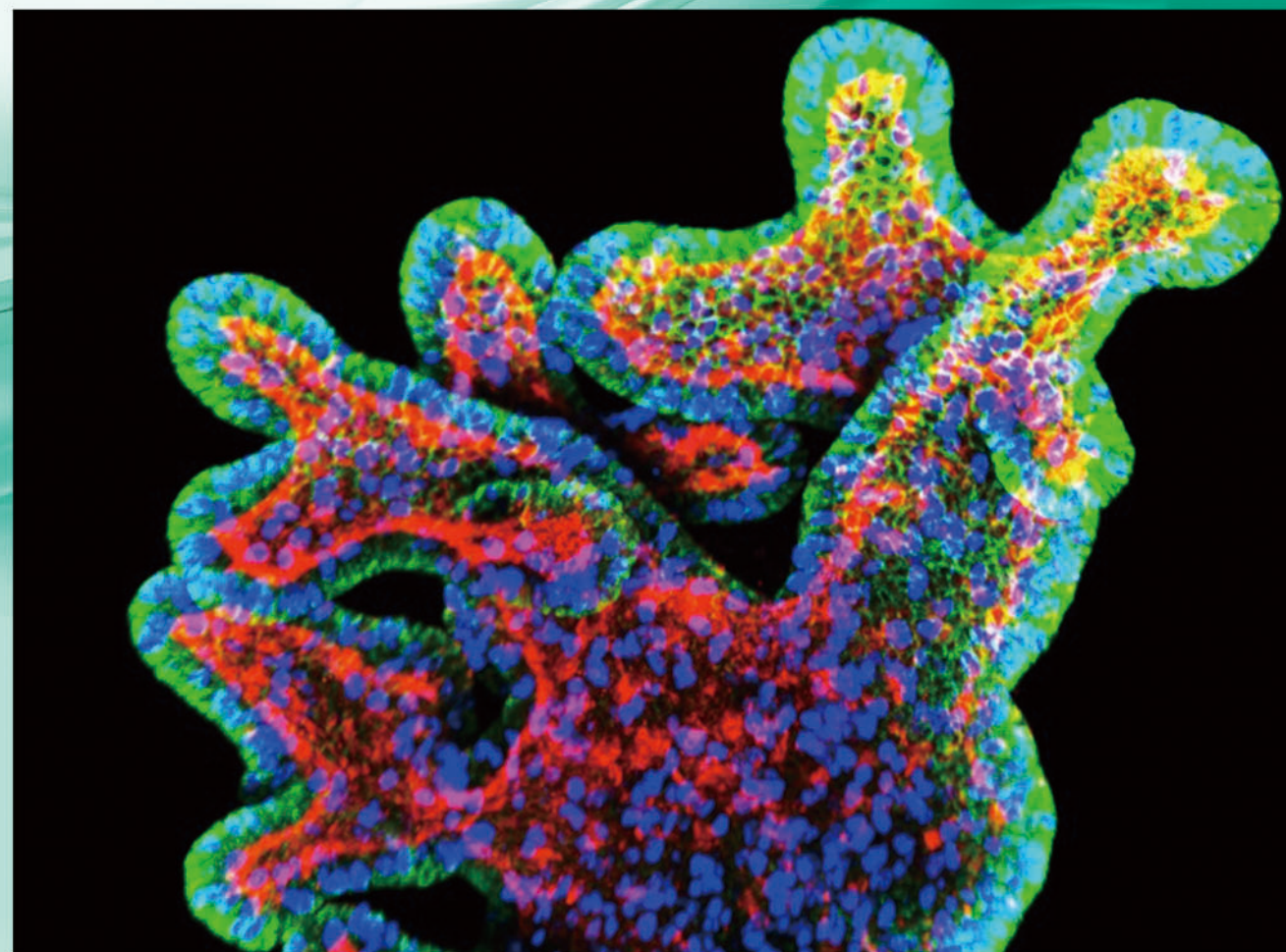


新学術領域研究

# 上皮管腔組織形成 News Letter

Vol.4  
Mar. 2015



## Tubulology

文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究 「上皮管腔組織形成」  
ニュースレター Vol. 4

発行日 平成27年3月

発行 領域代表 菊池 章 (大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学)

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2

TEL : 06-6879-3410 FAX : 06-6879-3419

E-mail : akikuchi@molbiobc.med.osaka-u.ac.jp

編集 上皮管腔組織形成 事務局 (神戸大学大学院医学研究科 細胞生理学分野)

URL <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molbiobc/tubulology/>

## Tubulology

# 目次

## Tubulology News Letter

Vol. 4, Mar. 2015

### CONTENTS

領域代表挨拶	1
組織・班員紹介	2
公募研究紹介	4
中村 哲也(東京医科歯科大学) 腸管上皮幹細胞3次元培養技術を利用した管腔形成機構解析	4
松本 邦弘(名古屋大学) de novo 管腔形成の制御機構	5
木岡 紀幸(京都大学) 細胞外マトリックスの硬さによる上皮管腔組織形成の制御	5
山城 佐和子(京都大学) 革新的イメージングによる上皮細胞間コミュニケーションの異常における力の役割	6
大澤 志津江(京都大学) 上皮管腔組織が内包する細胞間相互作用を介したがん抑制システムの遺伝的基盤	6
池ノ内 順一(九州大学) 細胞膜脂質が上皮管腔構造形成において果たす役割の解明	7
今村 寿子(滝川 寿子)(九州大学) 分岐形成を生み出す細胞動態を実験-理論相互連動によって解明する	7
佐々木 洋(熊本大学) 上皮組織の細胞動態制御機構の解析	8
森本 充(理化学研究所) 気管の管腔成長メカニズムの解明	8
永樂 元次(理化学研究所) 上皮組織の分化パターンと形態形成をつなぐ力学制御メカニズムの解明	9
昆 俊亮(北海道大学) 多段階発がん過程における細胞競合の意義	9
廣田 泰(東京大学) 妊娠における子宮内膜上皮形成の分子機構とその破綻	10
伊藤 暢(東京大学) 肝臓上皮組織の再生・維持機構の生体内多次元イメージング解析	10
小林 哲夫(奈良先端科学技術大学院大学) 膵管癌細胞における一次繊毛消失機構の解明と癌治療への応用	11
西中村 隆一(熊本大学) マウス及びヒト発生期腎臓における管腔上皮形成機構と破綻	11
吉川 大和(東京薬科大学) 上皮管腔組織における基底膜形成メカニズムの解明	12
清川 悦子(金沢医科大学) 膵管内腺構造の回転と浸潤・転移	12
レポート	13
レポート 第4回領域会議	13
レポート 第4回技術講習会『イメージング技術講習会』	14
レポート 若手主催研究会『第2回 Tubulology 研究会』	15
レポート 研究進捗報告会・第8回代表者会議	16
今後の予定	17

# 領域代表挨拶

## Introductory Message

### 「上皮管腔組織形成」の新体制と今後の展開

2011年7月に本領域が発足してから、3年8か月が経過しました。本年度は平成24年度に引き続き2度目の公募研究班の募集を行い、17の新たな公募研究班が私共の領域に加わりました。前回同様10倍を超える競争率で、予算の都合上17班しか採択できなかったのが大変残念でした。審査会では、本領域の主旨に沿った研究課題を掲げる研究者を採択するように心がけ、前回から引き続いて採択されたものが8件、新規採択課題が9件となりました。公募研究班員の研究内容をお話いただく機会を昨年7月18～19日に九州大学で計画研究班代表の鈴木淳史先生のオーガナイズにより、領域会議(評価委員、計画研究班員、公募研究班員が一堂に集まる会議)として行いました。今回の公募研究班には、前回の公募研究班にはいなかった「細胞外基質」や「数理モデル」の研究者が加わり、領域の推進に貢献していただけたと感じました。本領域会議では、評価委員を務めていただいている宮島篤先生に特別講演をしていただきました。宮島先生の現在のご専門は肝臓組織の構築ですが、以前は血液・免疫学の領域でサイトカインの単離やシグナル伝達の解析で多くの業績を挙げてこられました。実は私は、1992年～1995年頃カリフォルニア大学サンフランシスコ校UCSFで研究を行っていました。同じ頃、宮島先生はスタンフォード大学近郊にあるDNAX研究所におられ、UCSFと近かったこともあり、私の研究を聞いていただいたことがありました。20年ほど前から知り合いということは大変有難いことで、今回の領域形成に関しましても評価委員をお引き受け下さいました。宮島先生のお話から物質的基盤に立って生命現象を俯瞰することの重要性を改めて認識しました。研究対象が時代と共に変わっても、長年にわたり同じ研究姿勢を貫くあり方は私も目指すところであり、大変感銘を受けました。拝聴した本領域のメンバーも同様に感じたと思います。



本年度の他の行事としましては、8月21～22日に、第4回技術講習会として細胞分離技術講習会を計画研究班代表の大橋先生にオーガナイズしていただきました。顕微鏡メーカーから貸し出された最新鋭機を使用する講習会であり、受講者には大いに参考になったと思います。本領域のように形態形成を観察する領域では、イメージングや立体観察等の顕微鏡技術は大変重要であり、今後も本技術の習得と普遍化が進展することを期待しています。また、公募研究班員的小林哲夫先生に本領域内での若手研究者を中心とするワークショップ企画の提案をしていただき、11月28日に東京フクラシア浜松町にて第2回Tubulology研究会「In vitro 培養系を用いた上皮管腔構造の解析検討会」を開催しました。

このように若手研究者に活躍していただく場を提供することも新学術領域の重要な役割です。これまでの2年間と同様に、本年度も45歳以下の公募研究代表者を対象として、本領域内での若手研究者間の共同研究の提案を募集し、優れた共同研究提案に対して研究費を支援しました。その進捗状況の発表会を2月18日に大阪で行いました。平成27年度もこのような若手支援を継続していくつもりです。

来年度は最終年度であり、そのまとめとして8月22～23日に計画研究代表者の佐邊壽孝先生のオーガナイズにより、北海道大学で第2回国際会議を開催します。海外からは、唾液腺等の形態形成研究において優れた成果を挙げられておるMatthew Hoffman博士をはじめ上皮形態形成研究領域の新進気鋭の研究者7名を招待して、講演をしていただく予定にしています。領域側からも口頭発表やポスター発表で全員に参加していただきますので、刺激のある研究交流の場としたいと考えています。さらに、本新学術領域以外の国内の研究者にも参加していただき、新しい考え方、知識、技術を共有できるようにしたいと思います。このように多くの研究者と交流する場を提供することは新学術領域研究の重要な使命ですので、是非とも意義のある会にしたいと考えています。

残すところあと1年となり、本新学術領域をどのように発展させるかを考える時期になっています。本領域に対して昨年度行われた中間評価委員会からの「管腔形成、上皮化、細胞極性という既存の概念の組合せからどのような新しい概念が生み出されるのか明確にする必要がある。」というコメントに答えを出していく必要があります。新学術領域研究推進の大きな理念には「我が国における新しい学術の創出と研究者集団の構築」並びに「新領域における若手研究者の育成」があります。本領域は上皮組織の中でも特に管腔構造形成に焦点をあてて、種々の器官における管腔構造形成の共通と特異的な分子機構を細胞の増殖、分化、極性という視点で明らかにして、「管腔生物学」という研究領域を確立することを目指します。新学術領域の支援は5年であり、5年という期間については「5年で新しい学術が創出できるのか？」あるいは「5年も支援して新しい学術領域を牽引する人材が育成できないのか？」という議論が常に交わされます。これまでに終了している新学術領域のその後を見ていると、その領域の目的を継承しながら、計画研究班を入れ替えて新たな目的を掲げて採択されている領域があります。私達が本領域で構築してきた上皮管腔形成に関わる研究者集団が新たなコンセプトのもとで、領域提案をしていくことは選択肢の一つであろうと考えています。

平成27年3月

領域代表 菊池 章

# 組織・班員紹介

## Organization and Members

### ●総括班

	名 前	所 属	担 当
領域代表	菊池 章	大阪大学 医学系研究科・生化学・分子生物学講座・分子病態生化学	代表、広報担当
	南 康博	神戸大学 医学研究科・生理学・細胞生物学講座・細胞生理学分野	事務局、広報担当
	大野 茂男	横浜市立大学 医学研究科医科学専攻・分子細胞生物学	若手育成担当
	佐邊 壽孝	北海道大学 医学研究科・生化学講座・分子生物学分野	集会担当
	大谷 浩	島根大学 医学部・解剖学講座・発生生物学	技術担当
	大橋 一正	東北大学 生命科学研究科・分子生命科学専攻・情報伝達分子解析分野	技術担当
	鈴木 淳史	九州大学 生体防御医学研究所・器官発生再生学分野	技術担当
評価委員	竹縄 忠臣	神戸大学 医学研究科・質量分析総合センター	評価担当
	本多 久夫	神戸大学 医学研究科・細胞生物学分野	評価担当
	宮島 篤	東京大学 分子細胞生物学研究所・発生・再生研究分野	評価担当

### ●研究項目

個体における組織構築の過程では、形成と維持が巧妙に制御され、その制御機構が破綻すれば正常組織は構築・維持できず、組織の異常をもたらす疾患に至ると考えられます。したがって、上皮管腔組織の「形成・維持」の機構の理解は、「破綻」の機構の理解に通じ、逆に「破綻」の機構の理解が「形成・維持」の機構の理解に通じると考えられますので、両者の視点からの解析を平行して進めることが上皮管腔組織形成の分子基盤を包括的に理解するために必要不可欠です。このような理由から、研究項目 A01「上皮管腔組織の形成・維持」と A02「上皮管腔組織の破綻」を設定し、上述した二種類の上皮管腔組織形成のパターンを念頭に置きながら、研究を展開します。

### ●計画研究班

A01	01 班	鈴木 淳史（九州大学・生体防御医学研究所・教授） 組織幹細胞の維持と分化の制御機構
	02 班	大野 茂男（横浜市立大学・医学研究科・教授） 組織幹前駆細胞の極性制御と運命決定
	03 班	菊池 章（大阪大学・医学系研究科・教授） 分岐を伴った上皮管腔組織構造の形成・維持の分子機構
	04 班	大橋 一正（東北大学・生命科学研究科・准教授） 上皮管腔形成過程における細胞動態と機能分子動態の3次元イメージング解析
A02	05 班	大谷 浩（島根大学・医学部・教授） 器官・組織形成期の発生異常に基づく上皮管腔組織形成障害
	06 班	南 康博（神戸大学・医学研究科・教授） 平面細胞極性シグナルの異常と繊毛関連症候群及び癌の浸潤転移
	07 班	佐邊 壽孝（北海道大学・医学研究科・教授） 上皮管腔組織の破綻と上皮間葉転換

### ●公募研究班

A01	01 班	中村 哲也（東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・教授） 腸管上皮幹細胞3次元培養技術を利用した管腔形成機構解析	➡P4
	02 班	松本 邦弘（名古屋大学・理学研究科・教授） de novo 管腔形成の制御機構	➡P5
	03 班	木岡 紀幸（京都大学・農学研究科・准教授） 細胞外マトリックスの硬さによる上皮管腔組織形成の制御	➡P5
	04 班	山城 佐和子（京都大学・生命科学研究科・助教） 革新的イメージングによる上皮細胞間コミュニケーションの異常における力の役割	➡P6
	05 班	大澤 志津江（京都大学・生命科学研究科・講師） 上皮管腔組織が内包する細胞間相互作用を介したがん抑制システムの遺伝的基盤	➡P6
	06 班	池ノ内 順一（九州大学・理学研究院・准教授） 細胞膜脂質が上皮管腔構造形成において果たす役割の解明	➡P7
	07 班	今村 寿子（滝川 寿子）（九州大学・医学研究院・助教） 分岐形成を生み出す細胞動態を実験-理論相互連動によって解明する	➡P7
	08 班	佐々木 洋（熊本大学・発生医学研究所・教授） 上皮組織の細胞動態制御機構の解析	➡P8
	09 班	森本 充（独立行政法人理化学研究所・チームリーダー） 気管の管腔成長メカニズムの解明	➡P8
	10 班	永樂 元次（独立行政法人理化学研究所・副ユニットリーダー） 上皮組織の分化パターンと形態形成をつなぐ力制御メカニズムの解明	➡P9
A02	11 班	昆 俊亮（北海道大学・遺伝子病制御研究所・助教） 多段階発がん過程における細胞競合の意義	➡P9
	12 班	廣田 泰（東京大学・医学部附属病院・講師） 妊娠における子宮内膜上皮形成の分子機構とその破綻	➡P10
	13 班	伊藤 暢（東京大学・分子細胞生物学研究所・講師） 肝臓上皮組織の再生・維持機構の生体内多次元イメージング解析	➡P10
	14 班	小林 哲夫（奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・助教） 膵管癌細胞における一次繊毛消失機構の解明と癌治療への応用	➡P11
	15 班	西中村 隆一（熊本大学・発生医学研究所・教授） マウス及びヒト発生期腎臓における管腔上皮形成機構と破綻	➡P11
	16 班	吉川 大和（東京薬科大学・薬学部・医療薬物薬学科・准教授） 上皮管腔組織における基底膜形成メカニズムの解明	➡P12
	17 班	清川 悦子（金沢医科大学・医学部・教授） 脈管内腺構造の回転と浸潤・転移	➡P12

# 公募研究紹介

## Proposed Research Projects

### 研究項目A01

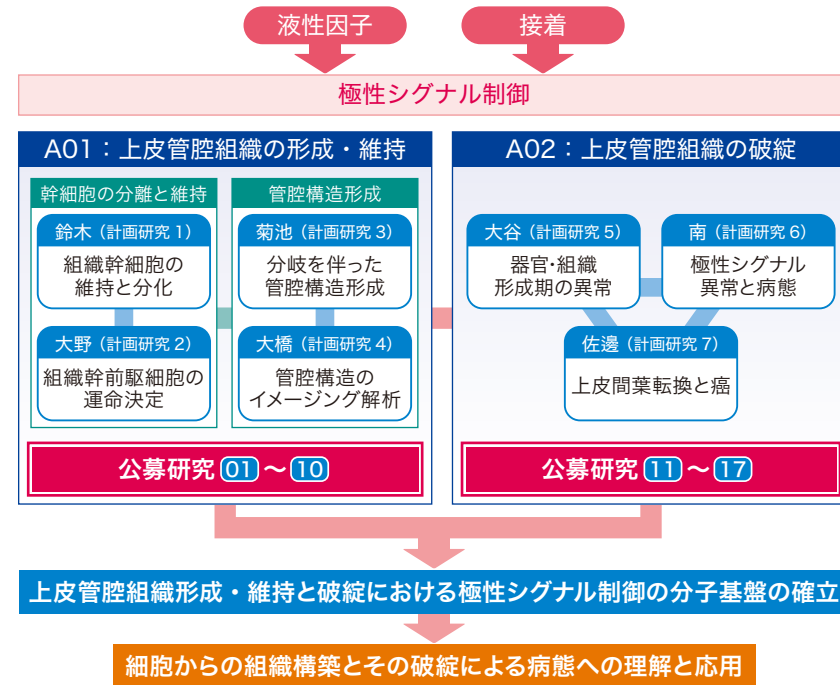
#### 「上皮管腔組織の形成・維持」

この研究項目では、組織幹細胞の維持と組織前駆細胞からの上皮細胞への分化と、上皮細胞から上皮管腔組織が形成・維持される過程を解明します。

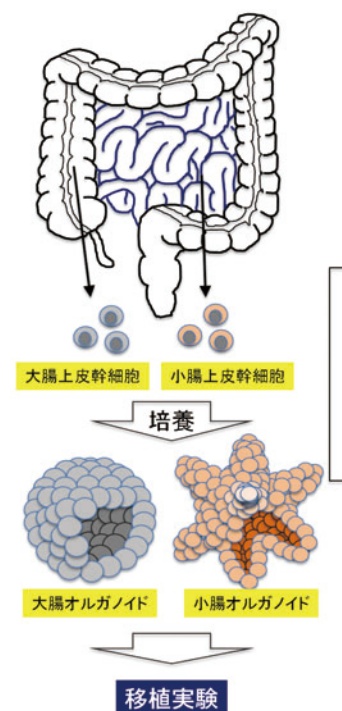
### 研究項目A02

#### 「上皮管腔組織の破綻」

この研究項目では、上皮管腔組織の発生期における形成不全または、形成後の維持の破綻による種々の奇形や癌等の疾患発症の機構を解明します。また、研究項目A01との連携により、上皮間葉転換(EMT)が分岐形成等の正常上皮管腔組織形成に関与する分子機構を明らかにします。



## 01 腸管上皮幹細胞3次元培養技術を利用した管腔形成機構解析



- 管腔形成初期における幹細胞の挙動
- 内外腔環境差形成と極性維持機構
- 培養細胞移植による上皮再生メカニズム

研究代表者 中村 哲也



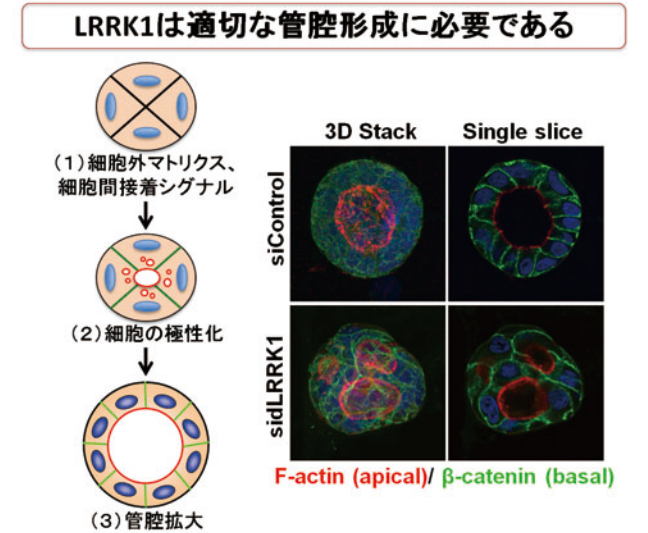
吸収、消化、内分泌、免疫調節など多彩な消化管機能には、内側を覆う上皮組織が主要な役割を果たすものの、上皮細胞集団が管腔構造を形成し維持する機構には未だ不明の点が数多く残っています。私は、近年目覚ましく進歩した消化管上皮体外培養技術、および申請者が独自に確立したこれら細胞の腸管組織への移植技術を組合せ、特に小腸および大腸上皮に着目することで、1) 腸管上皮が管腔構造を構築する超初期段階における調節機構、2) 管腔構造形成に関わる腸管上皮細胞内物質輸送機構、および3) 小腸・大腸上皮がもつ部位特異的な管腔形成機構を明らかにすることを目指し研究をすすめています。本研究で得られる成果は、腸管上皮再生機構と上皮組織に普遍的な極性維持機構の解明に寄与するとともに、小腸・大腸に固有のしくみを明らかにすることで、腸管上皮組織再生促進や形質転換誘導による新しい腸管上皮再生戦略の基礎を提供できるものと考えています。

## 02 de novo 管腔形成の制御機構



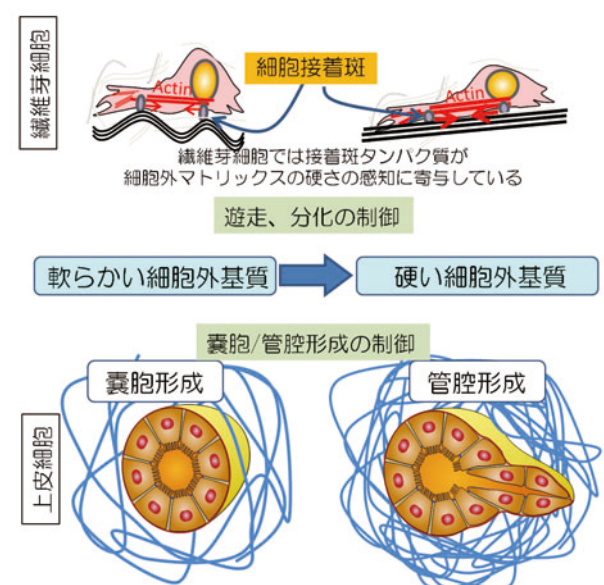
研究代表者 松本 邦弘

上皮管腔組織は、様々な形態の器官を構成している。これらの器官のほとんどは、上皮細胞の頂端面 (apical) に囲まれた管腔 (lumen) を持ち、ここで内容物の分解や、液体、ガスの移動など、上皮管腔組織に特徴的な機能を果たしている。つまり管腔の形成は、上皮管腔組織にとって最も重要なプロセスの一つである。これまで de novo 管腔形成について、(1) 細胞外マトリクスや細胞間接着によるシグナル、(2) 上皮細胞の極性化、(3) 管腔の拡大、というプロセスが重要であることが知られている。しかし、上皮細胞集団の中で、細胞がいつどのように極性を獲得し管腔形成につながっていくのか、その初期のステップについては不明な点が多い。我々は ROCO ファミリーキナーゼ LRRK1 が、上皮細胞の細胞間接着や細胞分裂軸制御を通して、管腔形成に重要なことを見出して来た。そこで、このプロセスにおける LRRK1 の基質を同定し、LRRK1 がどのように管腔形成に機能しているのか解明することを目指す。



## 03 細胞外マトリクスの硬さによる上皮管腔組織形成の制御

細胞外マトリクスの硬さに応じて、上皮細胞が囊胞や管腔の形成を制御する仕組みの解明を目指す



研究代表者 木岡 紀幸  
連携研究者 木村 泰久



細胞を取り囲むコラーゲンなどの細胞外マトリクス (ECM) は、細胞機能の調節に深くかかわっています。しかも、ECMの種類といった化学的な要因だけでなく、細胞外マトリクスの硬さといった物理的な要因も細胞機能を調節していることが明らかとなりました。たとえば、柔らかいゲルの中では上皮細胞は囊胞組織を形成するのに対し、硬いゲル中では中空構造をもたない構造や管腔構造になります。これまでに ECM の硬さを感じる分子メカニズムは繊維芽細胞や間葉系幹細胞において解析されつつありますが、上皮細胞における硬さ感知の分子メカニズムについてはほとんどわかっていません。本研究では、繊維芽細胞において ECM の硬さの感知に関わることがわかってきたアダプター型接着斑タンパク質に着目し、上皮細胞が ECM の硬さを感じる仕組みと、それが管腔形成を調節する分子メカニズムについて明らかにしたいと考えています。

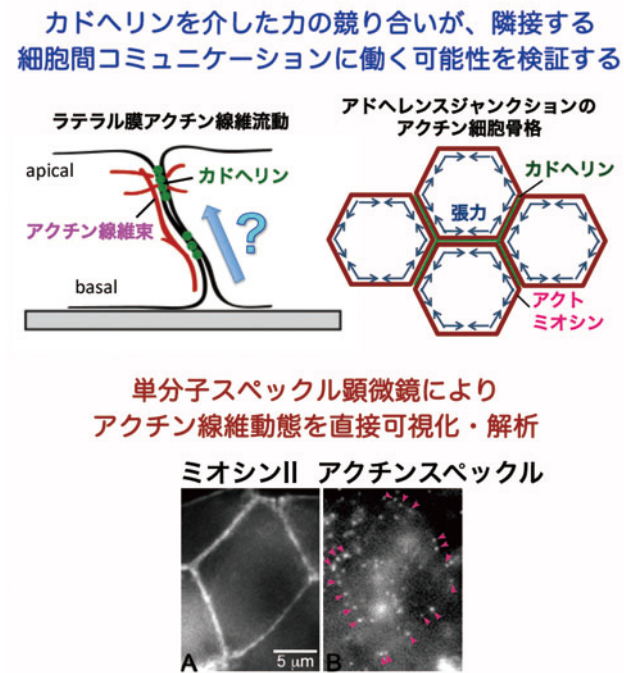
公募研究紹介

04 革新的イメージングによる上皮細胞間コミュニケーションの異常における力の役割



研究代表者 山城 佐和子

上皮細胞は協調した形態形成を遂行します。一方、上皮組織に出現した変異細胞は細胞競合により排除されます。細胞はどのように隣接細胞の状態を感知しているのでしょうか？アクチン細胞骨格は、ミオシンによる収縮力とアクチン重合により細胞内で物理的な力を発生します。細胞は、接着分子カドヘリンを介してアクチン細胞骨格を連結し、アクチンの発生する力を細胞間情報伝達に利用する可能性があります。その詳細はほとんど不明です。本研究では、隣接細胞と接触するラテラル領域におけるアクチン分子の挙動を単分子スペックル顕微鏡法により捉え、(i) ラテラル膜直下で起こるアクチン線維流動の動態・性質と (ii) 隣接細胞の引張力に対する接着構造アクチン細胞骨格の応答を明らかにします。さらに、力が細胞接着を介して細胞間情報伝達に働く可能性を検証するため、正常・変異細胞間の細胞競合において、(i)、(ii) の細胞内「力」特性の細胞認識への関与を検証します。

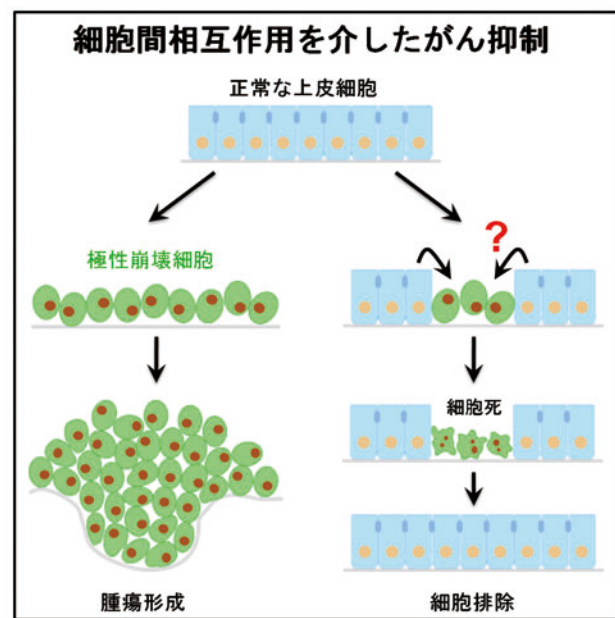


05 上皮管腔組織が内包する細胞間相互作用を介したがん抑制システムの遺伝的基盤

研究代表者 大澤 志津江



ヒトのがんのほとんどは上皮由来であり、上皮がんの発生・進展には上皮細胞の頂底極性 (apico-basal 極性) の崩壊が深く関与しています。一方、上皮管腔組織に極性が崩壊した細胞が生じると、正常な組織は極性崩壊細胞を積極的に組織から排除することでその恒常性を維持する可能性が近年示唆されていました。我々のグループはこれまでに、嚢状の上皮管腔構造を示すショウジョウバエ成虫原基をモデル系として用い、このような細胞排除システムが実際に上皮管腔組織に存在することを明らかにしてきました。しかしながら、その分子基盤についてはいまだ不明な点が多く残されています。本研究では、正常な上皮細胞が極性崩壊細胞を認識・排除する分子基盤を明らかにし、上皮管腔組織が内包するがん抑制システムの分子基盤を生体レベルで理解することを目指しています。

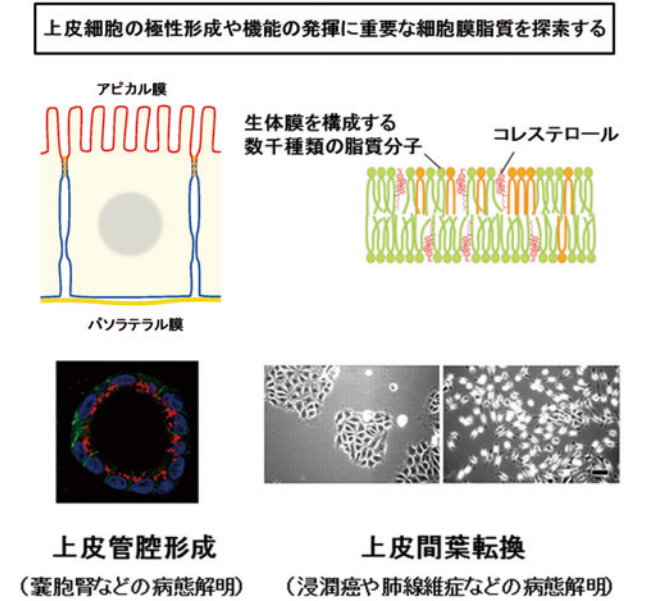


06 細胞膜脂質が上皮管腔構造形成において果たす役割の解明



研究代表者 池ノ内 順一

私たち多細胞生物のからだは、上皮細胞と間葉細胞から構成されています。上皮細胞は、恒常的にアピカル膜とバソラテラル膜という、機能も構成要素も異なる細胞膜ドメインを有しています。この恒常的な上皮細胞の極性によって、からだの内外で、方向性をもった物質の輸送が可能となり、生体の恒常性が維持されています。このような細胞内極性を生み出す分子機構については、これまで主にタンパク質の相互作用の観点から研究が進められてきました。一方で、アピカル膜とバソラテラル膜では、タンパク質に加えて、細胞膜を構成する脂質が異なることが古くから知られていますが、それらの可能にする脂質の選択的輸送のメカニズムやその結果生じた細胞膜の非対称性の生理学的な意義はほとんど明らかになっていません。私は、アピカル膜やバソラテラル膜の脂質の違い、上皮細胞と間葉細胞の脂質の違いに着目して、上皮細胞の固有の性質である細胞間接着や細胞極性の形成、さらには上皮管腔構造の形成に於いて、細胞膜脂質がどのような役割を果たしているのかについて明らかにしたいと考えています。

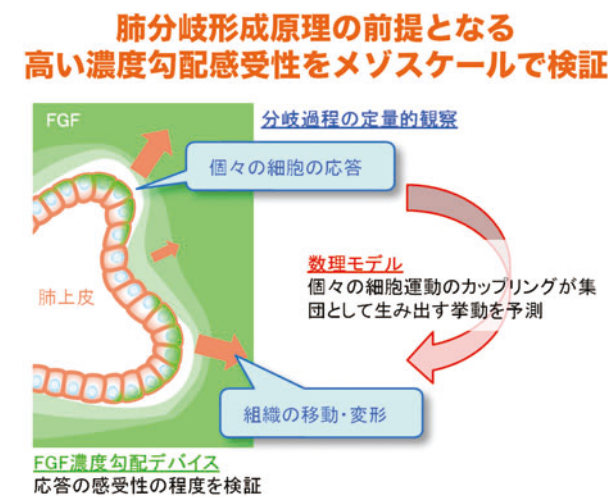


07 分岐形成を生み出す細胞動態を実験-理論相互連動によって解明する

研究代表者 今村 寿子  
連携研究者 横川 隆司



肺の分岐形成を始め、形態形成機構は、シグナル因子の濃度分布に応じた細胞の増殖や運動を前提として理解されています。しかし、分岐を引き起こす局所的な陥入や突出は、シグナル濃度に応じた細胞増殖の差が引き起こすのか、走化性の差が引き起こすのか、十分切り分けられていません。また、濃度勾配の感知は、単一細胞レベルで詳細に調べられているものの、細胞間相互作用が含まれる細胞集団レベルの挙動はよく分かっていません。そこで本研究では、濃度勾配に対する上皮のメソスコピックな応答を明らかにすることを目的とし、濃度勾配デバイスの開発、ライブイメージングによる現象の定量化、数理モデルによる予測と情報統合を行います。実験代表者は細胞間応力を取り入れた形態形成モデル系をいち早く構築しており、ここに実際の細胞応答の時空間パターンを流し込むことで、増殖と個々の細胞運動がどのように組織全体の変形につながるのか大域的な理解を目指します。



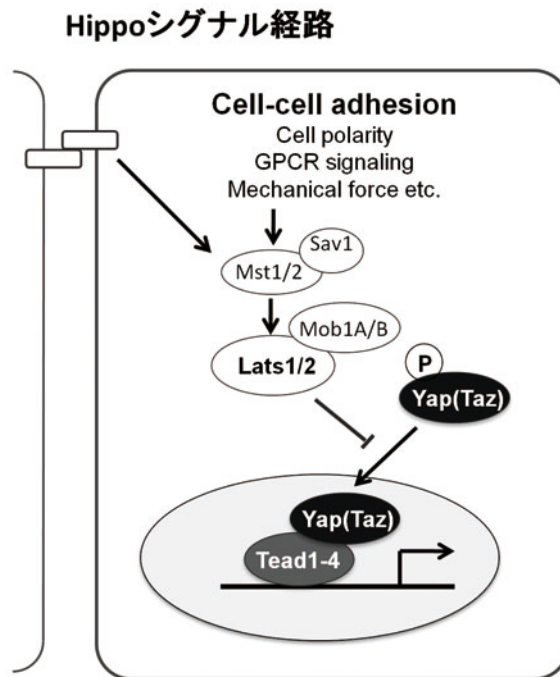
公募研究紹介

08 上皮組織の細胞動態制御機構の解析



研究代表者 佐々木 洋  
 連携研究者 佐藤 卓史  
 連携研究者 加村 啓一郎  
 連携研究者 小林 徹也

上皮管腔組織をはじめ、我々の体は全て細胞の集団として成り立っており、隣接する細胞同士が細胞間接着によるコミュニケーションによりその挙動を調節することで、恒常性を保っていると考えられます。私は、これまでの研究から Hippo シグナル経路が、上皮組織の発生と恒常性の維持に関わる重要な細胞間コミュニケーションシグナルであることを明らかにしてきました。そこで、本研究では、Hippo シグナルに注目し、培養細胞およびマウス初期胚を用いて、上皮シート・上皮組織の形成と維持における細胞集団の動態制御の機構を明らかにすることを目的とします。具体的には、(1) Hippo シグナルによる培養細胞上皮シート内の細胞動態制御機構の解明、(2) 培養細胞上皮シートにおける Hippo シグナルを介した細胞競合機構の解明、(3) Hippo シグナルによるマウス初期胚の内胚葉内の細胞動態制御機構の解明、の3つの研究を行ないます。

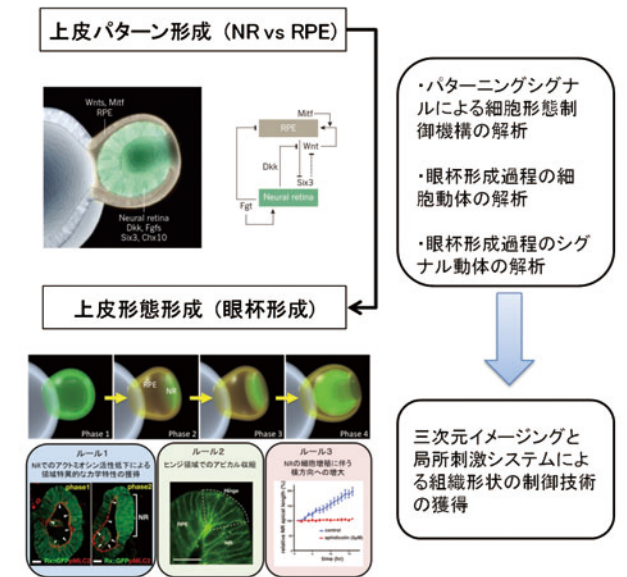


10 上皮組織の分化パターンと形態形成をつなぐ力学制御メカニズムの解明

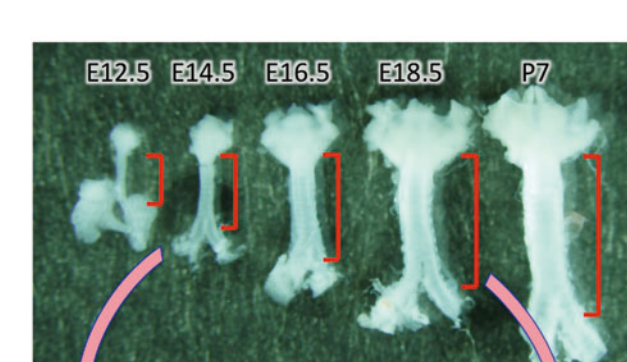


研究代表者 永樂 元次

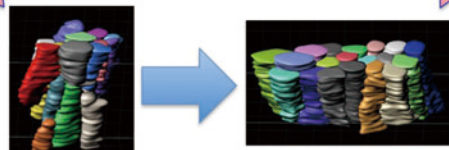
上皮組織の形態形成を理解するためには、細胞の分化や増殖などを制御する化学的特性と組織の物性や内部応力などの力学的特性の二つの側面を明らかにする必要があります。申請者はこれまでに、胚性幹細胞 (ES 細胞) からの分化誘導系を用いて、in vitro でマウスおよびヒトの眼杯形成を再現できる実験系を構築した。解析の結果、網膜前駆神経上皮は canonical Wnt シグナルにより神経網膜 (NR) と網膜色素上皮 (RPE) の二つの分化状態へと領域化され、ミオシン活性の時空間制御を通じて、領域特異的な物性を獲得することが眼杯形成に必要であることが明らかになった。しかしながらこういった化学的シグナルがどのようにして組織の形態変化を実現する力学的シグナルへと変換されるのかという分子レベルのメカニズムについては、他の多くの上皮形態形成過程と同様にほとんど明らかにされていない。そこで本研究では、ES 細胞からの眼杯形成系を用いて、上皮組織において化学的シグナルが力学的シグナルに変換されるための分子機構を明らかにし、in vitro で上皮組織の変形をコントロールする技術の確立を目指す。



09 気管の管腔成長メカニズムの解明



内腔拡大と細胞形態の変化を時系列的、立体的、定量的に解析



細胞の大きさ、配列の変化が全体に与える影響を調べる。

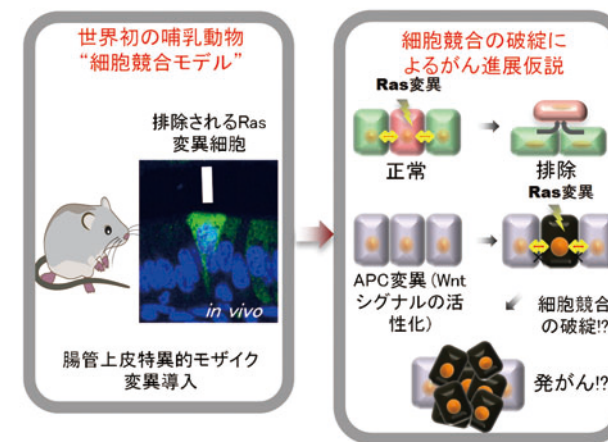
大型管腔の形成機構解明に挑戦

研究代表者 森本 充



体内には大小様々なサイズの管腔組織が存在します。大型の管腔組織の形成過程は比較的未知の部分が多く残されています。胚発生の後期では組織全体の細胞周期が低調になり組織の成熟が進みますが、内臓の大型管腔組織はそれでも成長を続けます。大型管腔組織はどのようにして組織の成熟化と拡大のバランスをとっているのでしょうか？私たちは気管をモデルとして大型管腔の形成機構解明に挑戦しています。気管の形態はシンプルな直管構造で、発生初期から生後に至るまでの長期間を経て形成されます。小型動物であるマウスであっても、気管は生後3ヶ月までは成長を続けて長さ約1センチ、太さ約2ミリ程度にまで成長します。私たちは胚発生の後期に起こる気管の拡張過程を、内腔拡大と細胞形態の変化という視点から時系列的、立体的、そして定量的に解析します。特に中～後期でおこる劇的な上皮構造の再編成に着目し、1細胞レベルの形態変化が組織レベルで調和され、器官全体の形態形成に与える影響を検証します。

11 多段階発がん過程における細胞競合の意義



本研究における課題  
 ・多段階発がんにおける細胞競合の意義  
 ・超初期発がん機構の解明

将来的には  
 上皮管腔組織の破綻に伴う発がん機構の理解

研究代表者 昆 俊 亮  
 連携研究者 藤田 恭之  
 連携研究者 北本 祥



最近の研究により、正常上皮層にがん変異を有した細胞が発生したとき、細胞競合により変異細胞が上皮層より排除されることが明らかとなってきました。しかしながら、上皮管腔組織の恒常性維持を支えるこのような現象が、哺乳動物生体内で実際に起こっているかは不明でありました。そこで我々は世界初の細胞競合マウスモデルの開発に着手し、上記の発がんに対する生理的防御機構が哺乳動物の生体内にも存在することを明らかにしてきました。本研究では、この細胞競合マウスモデルを最大限活用し、上皮管腔組織の破綻および発がんにおける細胞競合の役割を明らかにすることへと発展させます。実際のがん進展において、特定の遺伝子変異が蓄積し、さらには一定の規則性をもって多段階的に変異が生じていきます。そこで、APC→K-ras→p53の順序で変異が蓄積することが知られている家族性大腸癌をモデルとして、これらの変異の積み重ねにより、上皮層での正常細胞と変異細胞の生存競争のバランスがどのように変動するかを検討していきます。

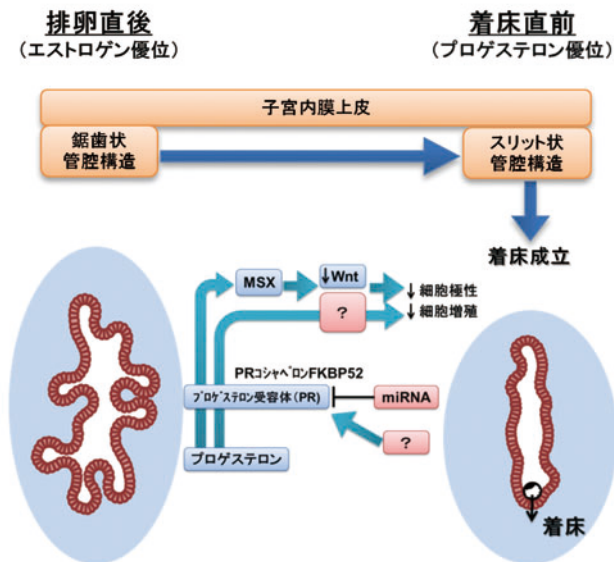
公募研究紹介

12 妊娠における子宮内膜上皮形成の分子機構とその破綻



研究代表者 廣田 泰

卵子は卵管内で精子と受精した後、着床前期胚として卵管内で発育し、胚盤胞となり着床直前に子宮内に移入します。子宮内膜管腔は、排卵直後にはエストロゲンの作用によって鋸歯状となっていますが、その後の卵巣黄体化に伴って黄体ホルモンであるプロゲステロンに暴露され、管腔はスリット状になります。この際に子宮内膜上皮では、細胞増殖の停止、細胞極性の減弱が認められますが、プロゲステロンの影響下にこれらの変化が起こることがその後の着床の成立には必須です。本研究では、マウスの生体内で、妊娠に必要な子宮内膜上皮管腔形成の仕組みを明らかにします。特に、子宮内膜上皮の増殖能や細胞極性の変化に着目して、着床の際に子宮内膜に起こる分子変化や着床の仕組みを明らかにしたいと考えています。子宮内膜のプロゲステロン・シグナルの低下したプロゲステロン受容体コシャペロンFKBP52欠損マウスや子宮内膜上皮の細胞極性が低下したホメオボックス因子MSX欠損マウスなどの遺伝子改変マウスを用いて研究を進めます。さらに、ヒト子宮内膜の細胞や組織を用いて、ヒトの着床や不妊症との関連についても検討する予定です。

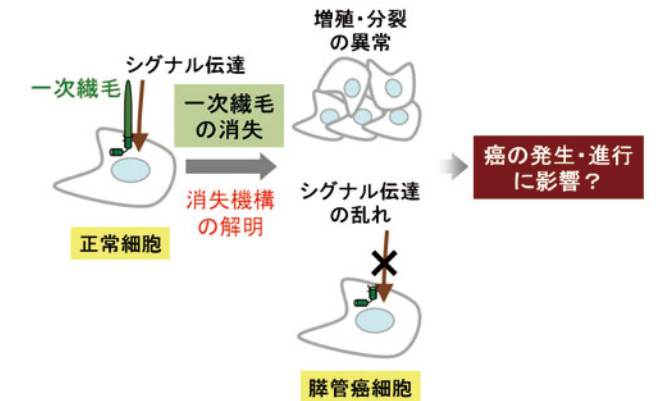


14 膵管癌細胞における一次繊毛消失機構の解明と癌治療への応用

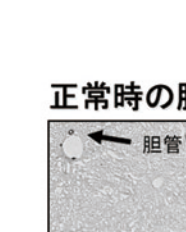


研究代表者 小林 哲夫  
連携研究者 伊東 広

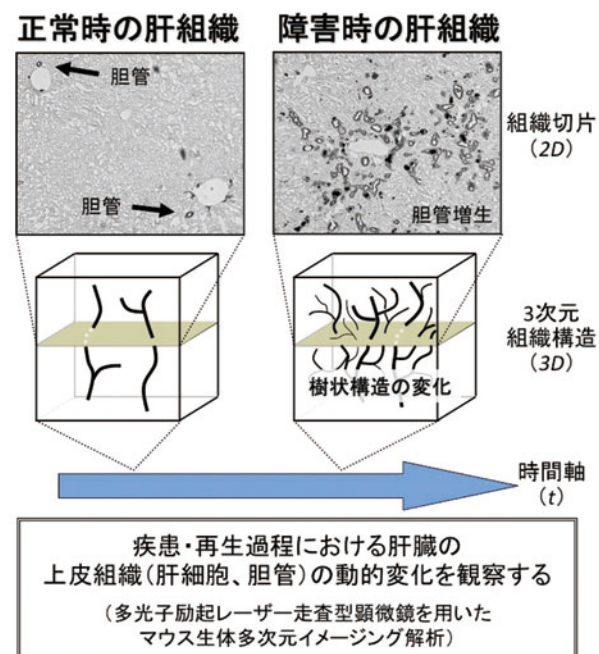
殆ど全ての哺乳動物細胞に存在する一次繊毛は、細胞外のシグナルを受容して細胞内へ伝えるセンサーとして機能します。分裂期の紡錘体形成に重要な役割を担う中心小体は、細胞が細胞周期を脱して静止期(G0期)に入ると細胞膜近傍へ移動し、そこから細胞膜外側へ微細管が伸展し一次繊毛が形成されます。膵管癌細胞などのいくつかの癌細胞では、正常細胞に存在する一次繊毛が消失していることが知られています。上述したように、一次繊毛がシグナル伝達の場合として働くこと、細胞分裂に重要である中心小体依存的に形成されることから、膵管癌における一次繊毛の消失がシグナル伝達の攪乱や異常細胞分裂・増殖を引き起こし、膵管癌の発生・進行を促進する可能性が想定されます。そこで本研究では、膵管癌細胞における一次繊毛消失に介在する分子メカニズムを明らかにし、さらには、得られた知見を元に形成誘導した一次繊毛が膵管癌細胞に及ぼす影響を検討します。



13 肝臓上皮組織の再生・維持機構の生体内多次元イメージング解析



研究代表者 伊藤 暢



代謝や解毒といった肝臓の実質的な機能を担う上皮系の肝細胞は、組織障害に伴い、それ自身がきわめて高い再生能力を有することで知られています。一方、肝細胞が分泌する胆汁の流路である胆管は典型的な上皮管腔組織ですが、重篤な肝疾患・障害時に肝細胞を新たに産生・供給するための肝前駆細胞を保持する「幹細胞プール」という役割も担っています。我々は最近、マウス肝臓内の胆管樹状構造を3次元レベルで高精細に観察するための新規手法を開発し、従来の組織切片による2次元解析では捉えられていなかった、全く新しい肝前駆細胞/胆管系の動態を明らかにしてきました。本研究では、このような3次元組織構造解析に、さらに時間軸や細胞機能をも加えた「マウス生体内(intravital)多次元イメージング解析」の手法を用いることで

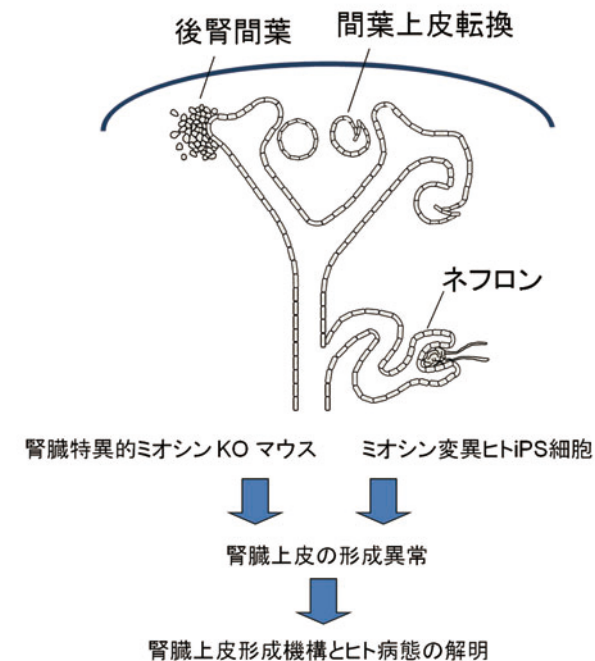
- (1) 組織恒常性維持に関わる肝細胞の挙動
- (2) 前駆細胞依存性再生過程における肝前駆細胞/胆管系の挙動と機能をそれぞれ追跡・解析し、その背景にある分子メカニズムの一端を解明することを目指します。

15 マウス及びヒト発生期腎臓における管腔上皮形成機構と破綻



研究代表者 西中村 隆一

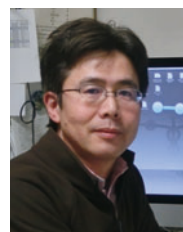
マウスとヒトにおける腎臓上皮形成機構



腎臓は後腎間葉と尿管芽という2つの組織の相互作用によって発生します。間葉は上皮化して管腔を形成し(間葉上皮転換)、尿管芽由来の管腔と接続して、一続きの機能単位すなわちネフロンを形成します。私たちは間葉に発現するキネシン Kif26b の欠失マウスが腎臓を完全に欠損すること、Kif26b が非筋肉型ミオシンと結合することを見だしました。そこで本計画では、マウスの腎臓でミオシンを欠失させることにより、細胞骨格系がネフロンの形成(極性や間葉上皮転換等)に果たす役割を解析することを目的とします。さらに我々が最近開発したヒトiPS細胞からのネフロン誘導法を用いて、ミオシン変異をもつ患者由来のiPS細胞から試験管内でネフロンを形成させ、ヒト腎疾患の初期過程の病態再現を目指します。ノックアウトマウスとヒトiPS細胞を併用して、臓器の管腔形成機構の種による違いやヒト疾患の病態解明に貢献したいと考えています。

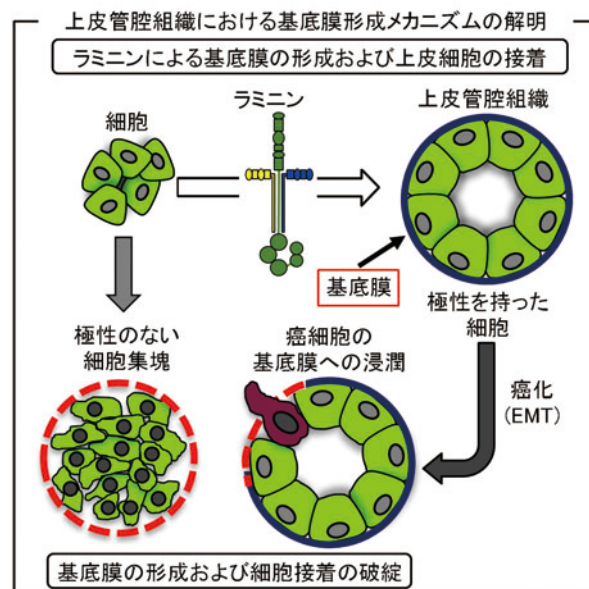
公募研究紹介

16 上皮管腔組織における基底膜形成メカニズムの解明

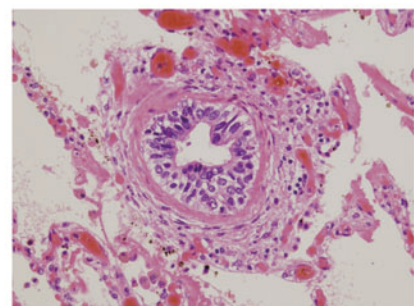


研究代表者 吉川 大和  
 連携研究者 谷水 直樹  
 連携研究者 野水 基義  
 連携研究者 伊東 祐二

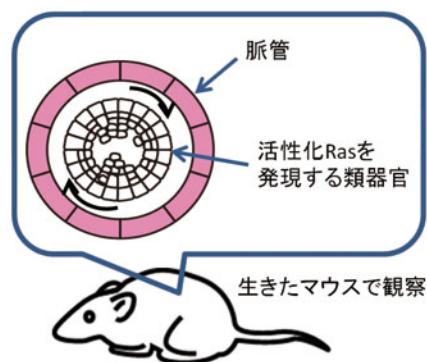
基底膜は上皮管腔組織において必須な構造であり、基底膜なしに上皮細胞と結合組織を区画し、上皮細胞の極性を維持することはできません。また癌細胞によって生じる基底膜のほころびは、上皮管腔組織の破綻につながります。長い間、基底膜は単に組織を支える構造として考えられ、基底膜に細胞を結合させる機能やその形成メカニズムは十分に理解されてきませんでした。その原因の一つに、基底膜は電子顕微鏡で見なければ判別できないほど、非常に薄い膜状の構造体であり、組織から抽出することが難しいことがあります。近年、巨大な基底膜構成分子も組換え蛋白質として得られるようになり、個々の分子として研究ができるようになってきました。私達は、上皮管腔組織の基底膜で中心的な役割を果たしていると考えられるラミニンの組換え蛋白質の作製に成功しています。本研究では、ラミニンに関するツールと3次元培養による上皮管腔形成モデルを用いて、管腔上皮細胞の基底膜に対する接着メカニズムおよび上皮管腔組織における基底膜形成・破綻メカニズムの解明を目指します。



17 脈管内腺構造の回転と浸潤・転移



脈管内に存在する癌細胞からなる腺管構造



研究代表者 清川 悦子  
 連携研究者 湊 宏  
 連携研究者 佐々木 成朗



左から Eric Betzig (2014年ノーベル化学賞)、清川、相川 (助教)

低分子量 G 蛋白質 Ras は、多くの種類の癌で活性化型変異が知られています。これまで私たちは、MDCK 細胞からなる類器官では、活性化型 Ras の発現により細胞周期の進行が促進され、内腔に細胞が満ちることを報告しました。また、生きたまま観察することで、類器官が回転することも発見しました。生体内の上皮組織では球状の腺構造が単独で存在することはなく、連続した上皮構造によってアンカーされており、腺管が回転する現象は考えにくいものです。しかし、病理診断でみる実際のヒトの癌の脈管には、球状あるいはチューブ状の腺構造が存在することが知られています。本研究では、類器官培養を脈管内の腺構造を模するものと捉え、腺構造の可動性の視点から癌の浸潤・転移の機構を解明し、新規の診断方法・治療薬に役立てることを目指します。

レポート

Reports

●レポート 第4回領域会議

◆日時：平成 26 年 7 月 18 日 (金) ~ 19 日 (土)  
 ◆場所：九州大学 (病院キャンパス)  
 コラボ・ステーション | 視聴覚ホール

◆概要  
 平成 26 年 7 月 18、19 日の二日間にわたり、九州大学 (病院キャンパス) にて第 4 回領域会議・全体会議を開催しました。本会では、平成 26 年度採択の公募研究代表者に口頭発表をお願いし、30 分の持ち時間の中で研究内容を詳しく紹介してもらうとともに、多くの質問に答えていただきました。初対面の方も多量中、発表時間だけでなく休憩時間においても活発な議論が行われ、貴重な情報交換を行うことができました。18 日のラストを飾る特別講演では、東京大学分子細胞生物学研究所の宮島篤先生に「肝臓の発生・再生のメカニズム」というタイトルでご発表いただき、非常に価値のある時間を共有することができました。また、特別講演終了後にはホテルモントレ ラ・スール福岡にて意見交換会を行い、参加者の交流をより深めることができました。本会終了後の第 7 回代表者会議では、第 4 回技術講習会、若手共同研究支援、第 2 回国際会議についての審議と今後の領域運営に向けての意見交換を行いました。





レポート

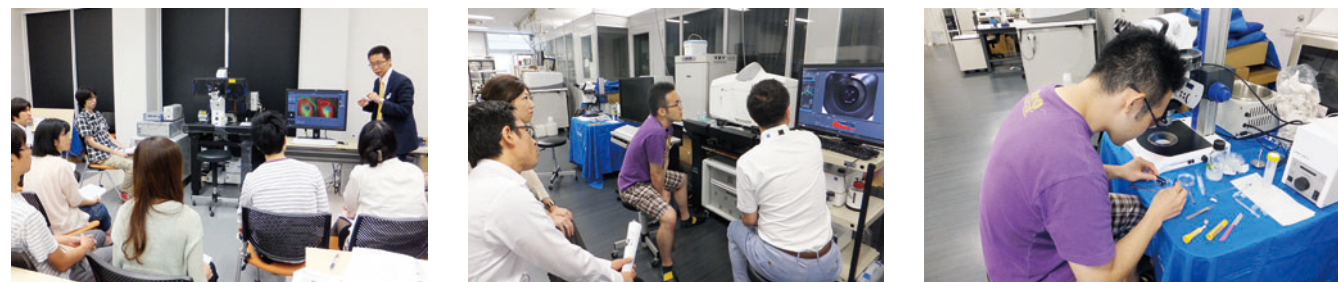
●レポート 第4回技術講習会 『イメージング技術講習会』

◆日時：平成 26 年 8 月 21 日 (木) ~ 22 日 (金)  
 ◆場所：東北大学大学院生命科学研究科 生命科学プロジェクト研究総合棟 講義室 (講演)  
 東北大学テクニカルサポートセンター実験室

◆概要  
 平成 26 年 8 月 21 日 (木) ~ 22 日 (金)、東北大学大学院生命科学研究科において、本新学術領域研究の第 4 回技術講習会として「イメージング技術講習会」を開催致しました。初日に、共焦点レーザー顕微鏡、3次元蛍光顕微鏡、超解像顕微鏡について、技術担当者より各々の原理、使用例を解説して頂き、その後、実習にて参加者に持参頂きましたサンプルを観察いたしました。主に、3次元蛍光顕微鏡による肝臓上皮組織構造の観察、超解像顕微鏡による中心体、一次繊毛、細胞骨格の観察を行いました。2日目は、技術担当者より3次元的に表現する画像解析ソフトの解説して頂き、前日に撮影したデータの画像処理を実際に行いました。特に、3次元蛍光顕微鏡のシステムは、上皮管腔組織の3次元的な形態を詳細に解析できるシステムであることから参加者の皆さんに関心を持って頂きました。参加者の皆さんは、両日とも時間の許す限り観察を続けられ、ご自身の研究にどのように役立つか検討されました。

◆感想 「第4回技術講習会に参加して」  
 講習会においては、カールツァイスの方々から最新の顕微鏡技術や画像解析技術を紹介して頂き、その後、長時間にわたり実際に顕微鏡で観察させて頂きました。私は中心体タンパク質を超解像顕微鏡で観察させて頂きましたが、それまで点と点の共局在としてしか見えなかったものが、複数の点として中心体の末端部分に存在している様子が分かり、最新技術に驚かされるとともに、今後の研究展開の大きな参考となりました。また顕微鏡を生かすためには、サンプルの質を高めるという基本が最も大切であるという事を改めて実感致しました。本講習を開催して下さいました方々に深く御礼申し上げます。(東北大学 永井 友朗)

◆感想 「第4回技術講習会に参加して」  
 東京大学 分子細胞生物学研究所・発生・再生研究分野の岡田甫と申します。今回はイメージング技術講習会ということで、三次元蛍光顕微鏡と超解像顕微鏡・三次元画像解析ソフト Imaris の紹介をしていただきました。私は肝臓の上皮管腔組織である胆管を研究していますが、三次元蛍光顕微鏡で綺麗な画像を数分で取得し、Imarisで胆管の全体像を簡単に構築することができ感動しました。また時間を超過してサンプルを撮影して下さったカールツァイスの佐藤さんとこのような場を提供して下さった大橋先生にはこの場をお借りして御礼申し上げます。(東京大学 岡田 甫)



●レポート 若手主催研究会 『第2回 Tubulology 研究会』

◆日時：平成 26 年 11 月 28 日 (金)  
 ◆場所：FUKURACIA 浜松町

◆概要  
 本新学術領域の若手研究会開催助成による支援のもと、2014年11月に「第二回 Tubulology 研究会：In vitro 培養系を用いた上皮管腔構造の解析検討会」が開催されました。中谷博士(横浜市立大)、梶博士(奈良先端大)、小野寺博士(北海道大)、太口博士(熊本大)、高島博士(九州大)、野口博士(理研 CDB) から、上皮細胞培養系を用いた分子レベルの解析例や上皮管腔組織の形成機構についての研究成果が発表されました。また、招待講演として中村博士(東京医科歯科大) から、体外培養技術を用いた腸上皮幹細胞の解析についての最新話題が提供されました。発表においては盛んに質疑応答が繰り広げられ、休憩時間や研究会後の意見交換会においても、活発な討論や交流が行われました。

◆感想 「新学術領域研究 若手主催研究会「In vitro 培養系を用いた上皮管腔構造の解析検討会」に参加して」  
 本研究会では、In vitro 培養系をテーマにし、上皮細胞の2~3D 培養法、オルガノイドの維持と移植、そして臓器培養から In vivo 解析に至るまでの最新の知見が発表されました。袂を連ねる者同士で、現在進行中の実験手技等の詳細を意見交換でき、本会で得られた知見が翌日からの実験へと繋がる有意義な会でした。是非また、同様の会が開催され研究の現場へのご支援を頂ければと願っております。最後になりましたが、本会の開催にご尽力賜りました諸先生方に心から感謝申し上げます。(理化学研究所 野口 雅史)



レポート

●レポート 研究進捗報告会・第8回代表者会議

◆日時：平成27年2月18日(水) 午後1時～3時  
 ◆場所：千里ライフサイエンスセンター 601号室

◆概要

平成27年2月18日、千里ライフサイエンスセンターにおいて「平成26年度若手研究者共同研究支援」に採択された山城先生(共同研究者：昆先生)による研究進捗報告会および第8回代表者会議を開催致しました。研究進捗報告会では、山城先生から「上皮細胞競合における細胞骨格・接着斑ダイナミクスの可視化解析」について共同研究の進捗状況や今後の共同研究計画が提示され、総括班員から様々な視点からの質問やコメントが寄せられ、活発な議論が行われました。今回の議論を踏まえて、若手研究者による共同研究が尚一層発展することが期待されます。代表者会議では、平成26年度領域会議、技術講習会などについての報告に加え平成27年度国際シンポジウムや若手研究者育成などについての領域運営、さらには今後の本領域の展望などについての活発な意見交換を行いました。

◆感想 「若手共同研究進捗状況報告会の感想」

2012年度の若手共同研究(代表：北大・加藤洋人、共同研究：山城)に採択頂きスタートした共同研究について、今年度は北大・昆俊亮と共に助成を賜りました。本研究助成により、哺乳類上皮培養細胞競合における単分子アクチン観察手法を確立し、細胞境界でのアクチン分子挙動を可視化しました。その結果、変異細胞突起が正常細胞にもぐり込んだ領域で、正常細胞が直下の変異細胞突起の形態変化に伴い集積することが示唆されました。発表後には、総括班及び審査の先生方より、問題点や課題について様々なご意見を頂き、大変参考になりました。研究を発展させ、よい論文となるよう今後とも努力します。最後になりますが、若手共同研究助成に厚く御礼申し上げます。(京都大学 山城 佐和子)



今後の予定

Future Plans

◇新学術領域研究「上皮管腔組織形成」第2回国際シンポジウム

日 時：平成27年8月22日(土)・23日(日)  
 場 所：北海道大学 医学部学友会館「フラテ」大ホール

この度、本新学術領域研究では第2回国際シンポジウムを開催する運びとなりました。国内講演者に加え、唾液腺などの形態形成研究や一次繊毛研究の第一人者である Hoffman 博士、Pazour 博士をはじめとする海外研究者を招聘し、講演および活発な討論をとおして、本領域が目指す「管腔生物学」を尚一層グローバルな視点で発展させてまいりたいと思います。

海外招聘講演者は、

- Matthew P. Hoffman (National Institutes of Health, U.S.A.)
- Gregory Pazour (University of Massachusetts Medical School, U.S.A.)
- Jichao Chen (The University of Texas MD Anderson, U.S.A.)
- Senthil Muthuswamy (Princess Margaret Cancer Center, Canada)
- Alpha Yap (The University of Queensland, Australia)
- Kim B. Jensen (University of Copenhagen, Denmark)

詳しい開催内容につきましては、決定次第ホームページ <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molbiobc/tubulology/> に掲載いたしますのでご確認ください。

