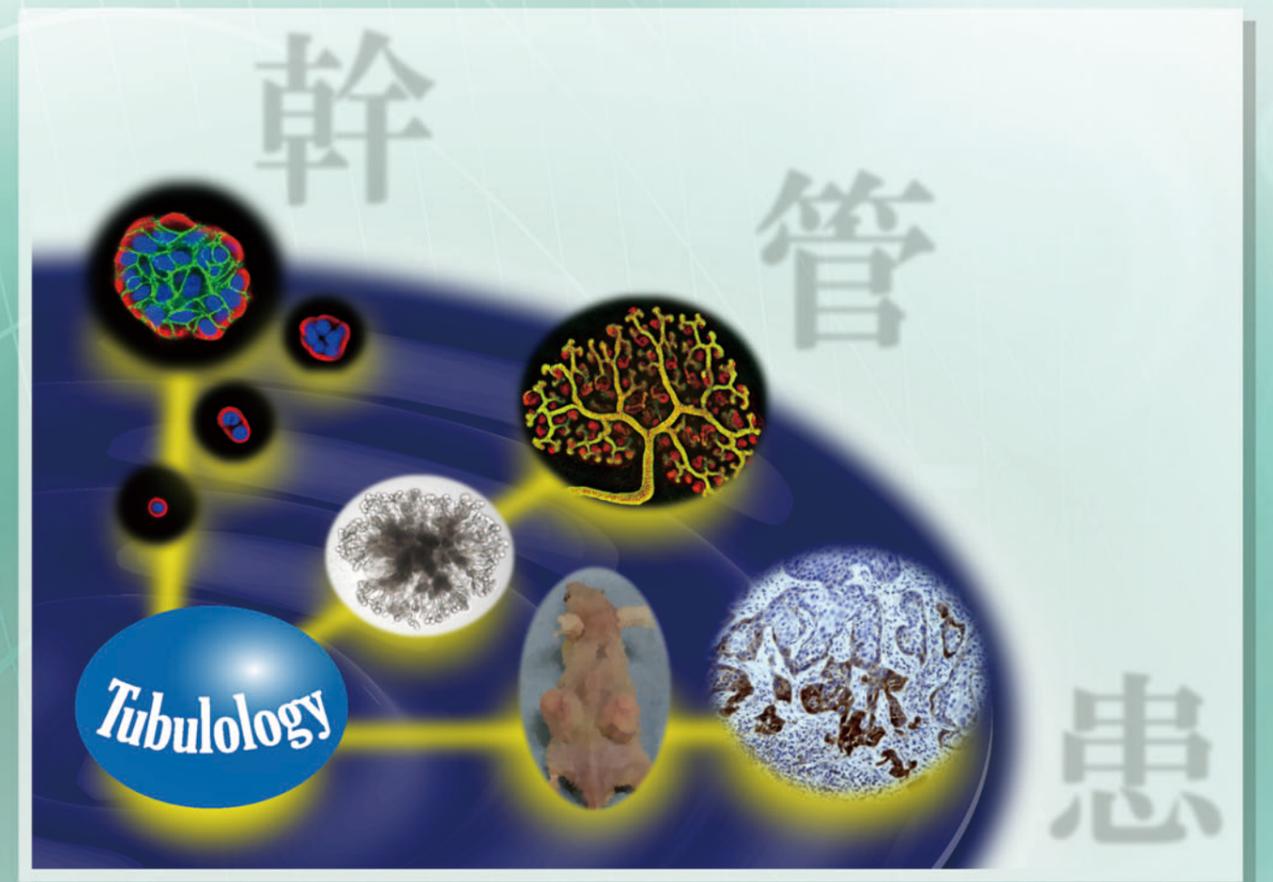


新学術領域研究

# 上皮管腔組織形成 News Letter

Vol.5  
Mar. 2016



## 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. 5

発行日 平成28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. 5, Mar. 2016

### CONTENTS

領域代表挨拶	1
組織・班員紹介	2
計画研究班の研究成果	4
鈴木 淳史 (九州大学) 組織幹細胞の維持と分化の制御機構	4
大野 茂男 (横浜市立大学) 組織幹前駆細胞の極性制御と運命決定	6
菊池 章 (大阪大学) 分岐を伴った上皮管腔組織構造の形成・維持の分子機構	8
大橋 一正 (東北大学) 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	10
大谷 浩 (島根大学) 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	12
南 康博 (神戸大学) 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	14
佐邊 壽孝 (北海道大学) 上皮管腔組織の破綻と上皮間葉転換	16
公募研究班の研究成果	18
佐々木 洋 (大阪大学) 上皮組織の細胞動態制御機構の解析	18
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	19
清川 悦子 (金沢医科大学) 脈管内腺構造の回転と浸潤・転移	20
レポート	21
レポート 『第2回国際シンポジウム』	21
レポート 『第10回代表者会議』	23
これまでの活動	24

# 領域代表挨拶

## Introductory Message

### 「上皮管腔組織形成」を終えるにあたって

2011年7月に発足した本領域も終了する時期になりました。思い出しますと、領域の計画調書を作成するために、大阪で計画研究者が集まり会議を開こうとした2日前に(2011年3月11日)東日本大震災が起こりました。東北大学に所属するメンバーもいたことから安否を気遣いながらも、連絡を取り合い計画調書を完成しました。締め切りや採択の時期が例年より遅れる等混乱はありましたが、何とか本新学術領域がスタートすることになりました。2回の公募研究班募集を行い、7計画研究班と42公募研究班で、組織「幹」細胞が如何にして上皮細胞になり、集団として「管」腔構造を形成するのか、そして「管」腔構造が破綻すると如何にして疾「患」に至るのかを解明することが本領域の目的でした。すなわち、「幹」、「管」、「患」の3つのかんが私達のキーワードでした。



英語では「Tubulogenesis」という言葉があり、上皮による管腔構造形成は学術上の重要なテーマです。ただ、種を超えて、また臓器や器官を超えて、管腔構造の形成・維持・破綻の分子基盤の共通性と差異を理解する研究集団や学術集会は存在しませんでした。この意義につきましては、2回開催しました国際シンポジウムにおいて招待した多くの外国人研究者が異口同音にこのようなグループ研究の重要性を指摘していたことから、正しかったものと認識しています。

5年間の研究成果につきましては、このニュースレターをはじめ、ホームページ、研究成果報告書に掲載いたします。設定した目標に向かって班員が共同研究を展開しながら、新たな知見を生み出している様子がわかります。勿論、本領域の研究で「上皮管腔組織形成」に関する研究が完成するわけではありません。また、私共が提案した「管腔生物学」が学術の世界に十分に浸透しているわけではありません。本来であれば、本領域を継続していきたいところですが、新学術領域研究という研究費制度の下では、5年に一度更新して次世代に繋ぐ新たな研究を展開することが求められます。「幹細胞生物学」、「細胞生物学」、「遺伝学」、「数理生物学」、「材料科学」等の異分野の融合により、「上皮管腔」の形作りの理解は進んできました。一方、形ができ上がった後に、臓器や器官がどのようにして機能を獲得していくかについては未知な点が多数あります。本領域の成果を土台にして「形作り」から「機能獲得」へ生物が「完」成の道をたどる過程を理解するための研究組織を構築したいと考えています。

この5年間に我が国における科学を取り巻く環境や社会からの関心は大きく変化したように感じます。私達研究者は、公正な実験事実を積み重ねることにより、Curiosity driven science と Mission oriented science の2つのScienceが社会にとって必要であることを示すことが肝要かと思えます。今後も新学術領域研究を通じて、この役割を果たすことができることを願っています。最後になりましたが、私共の「上皮管腔組織形成」を支援していただきました全ての方々に心からお礼を申し上げます。

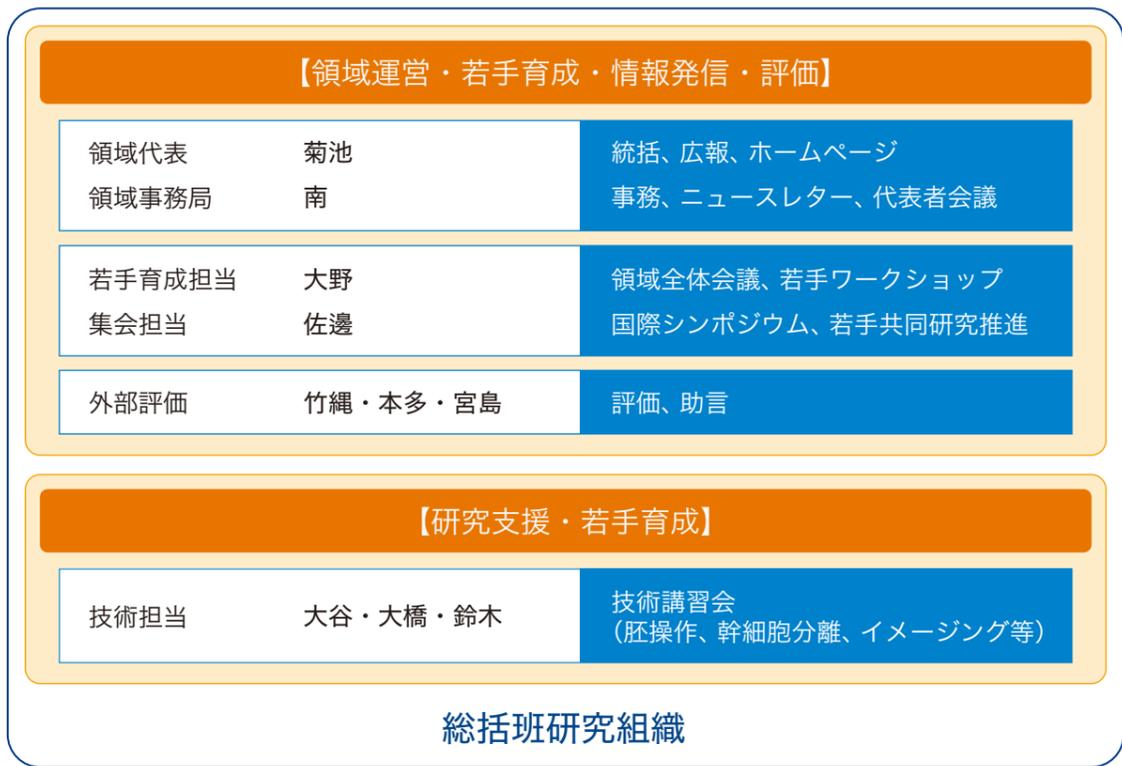
平成28年3月  
領域代表 菊池 章

# 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 生命科学研究所・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
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



### ● 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	→P4
	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	→P6
	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	→P8
	04 班	大橋 一正 (東北大学・生命科学研究所・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	→P10
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	→P12
	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	→P14
	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	→P16

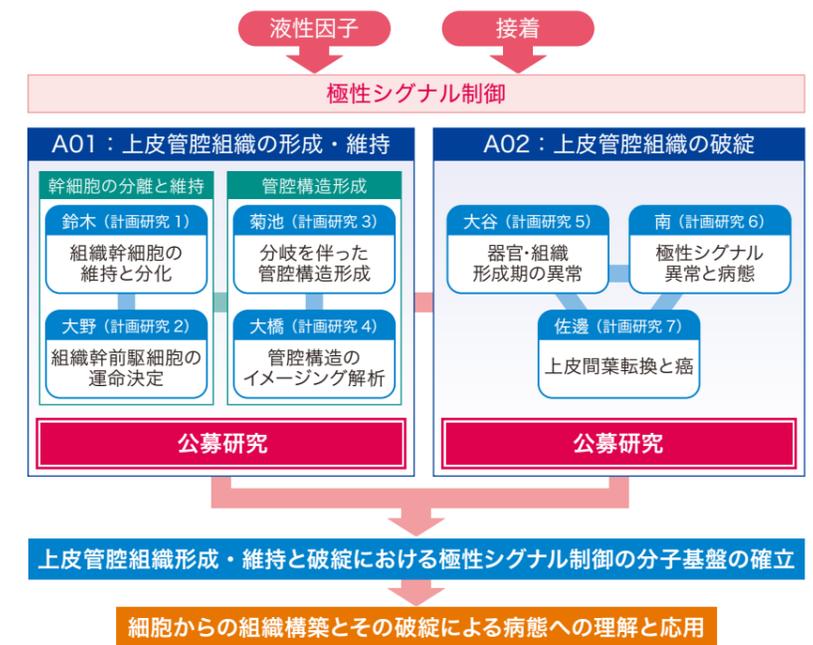
個体における組織構築の過程では、形成と維持が巧妙に制御され、その制御機構が破綻すれば正常組織は構築・維持できず、組織の異常をもたらす疾患に至ると考えられます。したがって、上皮管腔組織の「形成・維持」の機構の理解は、「破綻」の機構の理解に通じ、逆に「破綻」の機構の理解が「形成・維持」の機構の理解に通じると考えられますので、両者の視点からの解析を平行して進めることが上皮管腔組織形成の分子基盤を包括的に理解するために必要不可欠です。このような理由から、研究項目 A01「上皮管腔組織の形成・維持」と A02「上皮管腔組織の破綻」を設定し、上述した二種類の上皮管腔組織形成のパターンを念頭に置きながら、研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

#### 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。



# 研究成果(計画研究)

Research Progress (Programmed research project)

## 計画研究01

### 組織幹細胞の維持と分化の制御機構

研究代表者 鈴木 淳史 (九州大学・生体防御医学研究所・教授)

1998年 東北大学理学部卒業  
 2003年 筑波大学大学院医学研究科修了  
 2003年 米国ソーク研究所・リサーチアソシエイト  
 2005年 理化学研究所 CDB・研究員  
 2007年 同・基礎科学特別研究員  
 2007年 九州大学生体防御医学研究所・特任准教授  
 2008年 JST・さきがけ研究員  
 2011年 九州大学生体防御医学研究所・准教授  
 2011年 JST・CREST 研究代表者  
 2013年 九州大学生体防御医学研究所・教授

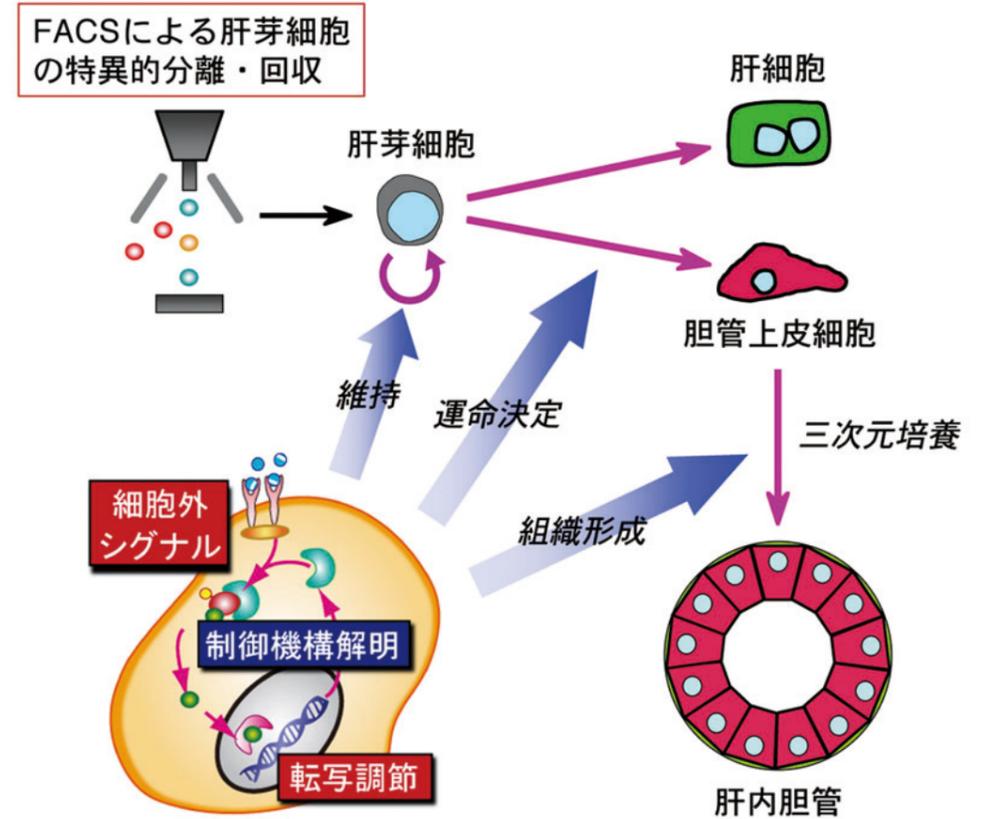


ホームページ <http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/labo/orgreg/>

## 研究成果

上皮管腔組織の形成や伸長を伴う器官発生や再生の過程では、組織幹細胞の秩序正しい増殖や分化によって、必要な時に必要なだけ上皮細胞が供給されるシステムが必要です。したがって、上皮管腔組織形成の分子機構を理解するためには、組織幹細胞の維持や上皮細胞への分化決定を制御する分子機構の解明が必須といえます。ところが、組織幹細胞は、数が少なく、形態による識別が困難なため、これまで組織幹細胞だけに絞った研究はほとんど不可能でした。しかしながら、近年、さまざまな組織から組織幹細胞を分離する方法が開発され、分離した組織幹細胞をクローナルに扱うことが可能になりました。これにより、組織幹細胞から特定の細胞種への分化決定を担う細胞外シグナルや細胞核内の転写調節ネットワークを極めて精度高く解析することが可能になりました。こうして得られる知見や技術は、組織幹細胞や多能性幹細胞から特定の細胞種を分化誘導する方法や、幹細胞から分化した細胞から生体外で三次元の立体構造をもった組織を再構築する方法の開発へとつながり、再生医療や腫瘍病理研究に新しい展開をもたらすことが期待されます。

肝臓は、発生過程において、肝芽細胞と呼ばれる肝臓の組織幹細胞が盛んに増殖する中で、肝細胞と胆管上皮細胞へ分化しながら徐々に上皮細胞としての特徴を獲得することによって形成されます。そして、成熟した肝臓では、肝細胞間で形成される毛细胆管に肝細胞から胆汁が分泌され、胆汁は胆管上皮細胞が形成する肝内胆管を通じて肝外の総胆管へと流出します。したがって、肝臓は、組織幹細胞が上皮細胞へと分化し、上皮管腔組織を形成する一連の過程を理解するために適した研究対象のひとつといえます。そこで本研究では、発生過程の肝臓から肝芽細胞を分離し、クローナルな解析系を用いてそれらの細胞運命を制御する細胞外シグナルや転写調節ネットワークを明らかにしたいと考えています。また、肝芽細胞から分化した胆管上皮細胞をもとに生体外で胆管形成を誘導する方法を開発し、肝芽細胞から三次元の立体構造をもった胆管の構築を目指します。以上の解析から、肝臓において、組織幹細胞が上皮細胞へと分化し上皮管腔組織を形成する一連の過程を制御する分子機構を明らかにし、組織幹細胞を用いた再生医療の実現やがん幹細胞による組織形成異常の理解に貢献したいと考えています。



## 代表論文

1. Takashima, Y., Terada, M., Kawabata, M., Suzuki, A. Dynamic three-dimensional morphogenesis of intrahepatic bile ducts in mouse liver development. **Hepatology** 61: 1003-1011, 2015.
2. Miura, S. and Suzuki, A. Acquisition of lipid metabolic capability in hepatocyte-like cells directly induced from mouse fibroblasts. **Front. Cell Dev. Biol.** 2: 1-6, 2014.
3. Sekiya, S. and Suzuki, A. Hepatocytes, rather than cholangiocytes, can be the major source of primitive ductules in the chronically injured mouse liver. **Am. J. Pathol.** 184: 1468-1478, 2014.
4. Hikichi, T., Matoba, R., Ikeda, T., Watanabe, A., Yamamoto, T., Yoshitake, S., Tamura-Nakano, M., Kimura, T., Kamon, M., Shimura, M., Kawakami, K., Okuda, A., Okochi, H., Inoue, T., Suzuki, A., Masui, S. Transcription factors interfering with dedifferentiation induce cell type-specific transcriptional profiles. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 110: 6412-6417, 2013.
5. Sekiya, S. and Suzuki, A. Intrahepatic cholangiocarcinoma can arise from Notch-mediated conversion of hepatocytes. **J. Clin. Invest.** 122: 3914-3918, 2012.
6. Sekiya, S. and Suzuki, A. Direct conversion of mouse fibroblasts to hepatocyte-like cells by defined factors. **Nature** 475: 390-393, 2011.
7. Sekiya, S. and Suzuki, A. Glycogen synthase kinase 3 $\beta$ -dependent Snail degradation directs hepatocyte proliferation in normal liver regeneration. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 108: 11175-11180, 2011.
8. Onoyama, I., Suzuki, A., Matsumoto, A., Tomita, K., Katagiri, H., Oike, Y., Nakayama, K., Nakayama, K.I. Fbxw7 regulates lipid metabolism and cell fate decisions in the mouse liver. **J. Clin. Invest.** 121: 342-354, 2011.

研究成果(計画研究)

計画研究02

組織幹前駆細胞の極性制御と運命決定

研究代表者 大野 茂男 (横浜市立大学・大学院医学研究科・教授)

1975年 東京大学教養学部基礎科学科卒業  
 1980年 東京大学大学院理学研究科修了(理学博士)  
 1980年 癌研究会癌研究所 嘱託研究員  
 1983年 東京都臨床医学総合研究所 研究員  
 (この間 1984年 エール大学 研究員)  
 1991年 横浜市立大学医学部 教授



ホームページ <http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~ohnos/Japanese/indexJ.html>

連携研究者 廣瀬 智威 中谷 雅明 Spyros Goulas 佐々木 和教  
 (東京理科大学・秋本 和憲)

研究成果

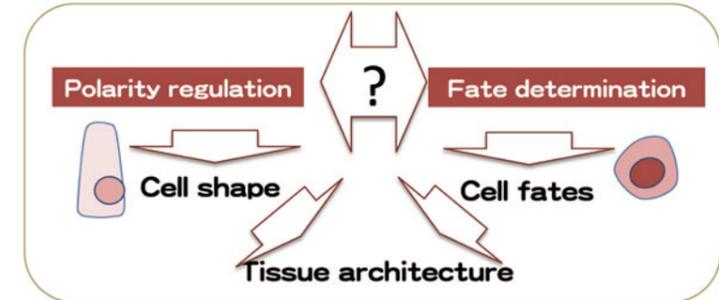
線虫受精卵の非対称分裂に先立つ極性、ほ乳類の上皮細胞の極性など、様々な細胞の極性化に関わる aPKC-PAR 系の遺伝子操作マウスやハエなどの解析は、aPKC-PAR 系が組織の形成・維持と破綻に大きく関わる事も明らかとしています。様々ながんでは aPKC-PAR 系の異常があることもわかっています。しかし、上皮組織の形成と維持に関わる組織幹前駆細胞における aPKC-PAR 系の役割はほとんど不明です。一方、組織幹前駆細胞の解析が進んでいますが、その自己更新、非対称分裂、制御因子などはほとんど不明です。また、組織幹前駆細胞とがん幹細胞との関係も不明です。

ほ乳類の乳腺管腔構造は、生後の性成熟と妊娠出産の過程で発達と縮退が繰り返されます。生体への移植や 3D 培養系などの実験系が開発され、性成熟や妊娠時の管腔形成に関わる分子群が同定され、成長先端部の重要性などが示されています。しかし、乳がんの母地である性成熟後の様相は不明の点が多く残されています。

私たちは、これまでに細胞極性のシグナル系である aPKC-PAR 系とその周辺分子の探索と機能解析を進めてきました。本研究では、これらの分子群を武器として、乳腺組織の幹前駆細胞の自己更新・分化などの運命決定の分子機構の解析を進めています。これを通じて、哺乳類の組織幹前駆細胞における極性と運命の制御の機構、その破綻としてのがんの発症や悪性化の分子機構に迫ることを目的としています。

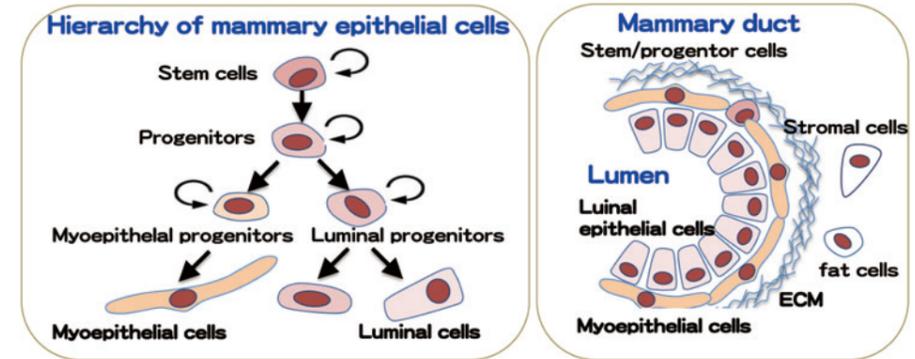
これまでに、極性形成の中心分子である aPKC-PAR 系が、幹細胞と管腔前駆細胞とで、全く異なった役割を果たすことを見出し、各々の分子レベルでの解析を進めています。また aPKC-PAR 系とその周辺分子の役割についての解析の過程で、Lgl2 と VprBP による細胞周期の制御など、細胞極性の制御因子の新たな役割とその分子機構などを明らかとしています。

Regulation of cell polarity and cell fates in mammary stem/progenitor cells



How epithelial tissues are generated and maintained ?

Evaluate the properties of stem/progenitor cells in vivo and in vitro after genetic manipulation



代表論文

1. Sasaki, K., Kakuwa, T., Akimoto, K., Koga, H., Ohno, S. Regulation of epithelial cell polarity by PAR-3 depends on Girdin transcription and Girdin-Galphi3 signaling. *J. Cell Sci.* 128(13): 2244-2258, 2015.
2. Yamashita, K., Ide, M., Furukawa, K. T., Suzuki, A., Hirano, H., Ohno, S. Tumor suppressor protein Lgl mediates G1 cell cycle arrest at high cell density by forming an Lgl-VprBP-DDB1 complex. *Mol. Biol. Cell* 26(13): 2426-2438, 2015.
3. Metz, P. J., Arsenio, J., Kakaradov, B., Kim, S. H., Remedios, K. A., Oakley, K., Akimoto, K., Ohno, S., Yeo, G. W., Chang, J. T. Regulation of Asymmetric Division and CD8+ T Lymphocyte Fate Specification by Protein Kinase Czeta and Protein Kinase Clambda/iota. *J. Immunol.* 194(5): 2249-2259, 2015.
4. Sato, Y., Hayashi, K., Amano, Y., Takahashi, M., Yonemura, S., Hayashi, I., Hirose, H., Ohno, S., Suzuki, A. MTCL1 crosslinks and stabilizes non-centrosomal microtubules on the Golgi membrane. *Nat. Commun.* 5: 5266, 2014.
5. Satoh, D., Hirose, T., Harita, Y., Daimon, C., Harada, T., Kurihara, H., Yamashita, A., Ohno, S. aPKClambda maintains the integrity of the glomerular slit diaphragm through trafficking of nephrin to the cell surface. *J. Biochem.* 156(2): 115-128, 2014.
6. Sato, Y., Akitsu, M., Amano, Y., Yamashita, K., Ide, M., Shimada, K., Yamashita, A., Hirano, H., Arakawa, N., Maki, T., Hayashi, I., Ohno, S., Suzuki, A. The novel PAR-1-binding protein MTCL1 has crucial roles in organizing microtubules in polarizing epithelial cells. *J. Cell Sci.* 126(Pt 20): 4671-4683, 2013.
7. Iden, S., van Riel, WE., Schäfer, R., Song, JY., Hirose, T., Ohno, S., Collard, JG. Tumor type-dependent function of the par3 polarity protein in skin tumorigenesis. *Cancer Cell.* 22(3):389-403, 2012.

研究成果(計画研究)

計画研究03

分岐を伴った上皮管腔組織構造の形成・維持の分子機構

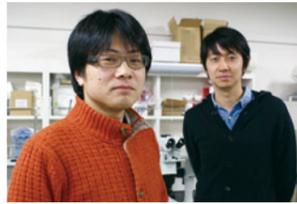
研究代表者 菊池 章 (大阪大学・大学院医学系研究科・教授)

1982年 神戸大学医学部卒業  
神戸大学医学部附属病院医員(研修医)  
1983年 住友病院内科医員  
1984年 神戸大学大学院医学研究科博士課程(内科系専攻)  
1988年 神戸大学助手(医学部生化学第一講座)  
1992年 神戸大学講師(医学部生化学第一講座)  
カリフォルニア大学サンフランシスコ(UCSF) 心血管研究所客員研究員  
1995年 広島大学教授(医学部生化学第一講座)  
2009年 大阪大学教授(医学系研究科分子病態生化学)

ホームページ <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molbiobc/>

研究分担者 麓 勝己 (助教)(写真左)

連携研究者 松本 真司 (特任助教)(写真右)



研究成果

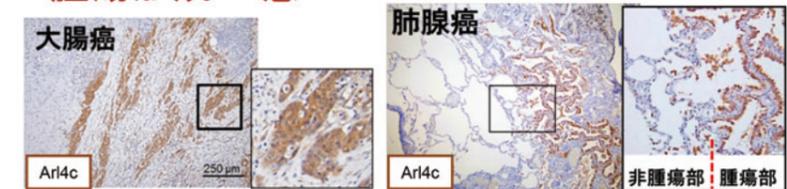
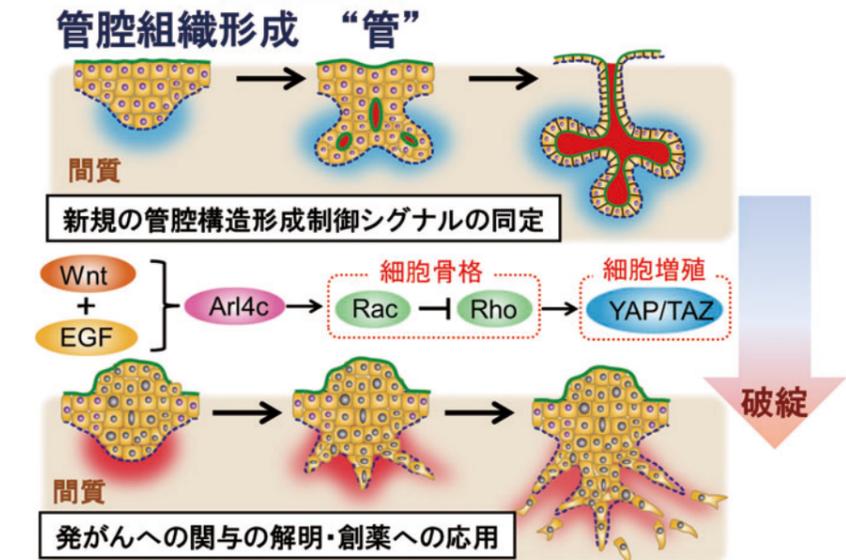
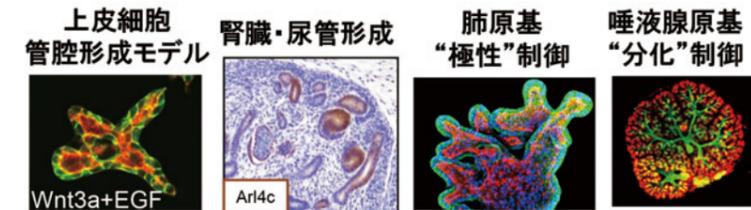
この5年間に私共の計画研究班では、培養上皮細胞や管腔臓器原基の多次元的な培養法を駆使して、「液性因子」と「接着」により制御される上皮管腔構造の形成機構を「極性」の視点から解析してきた。ラット腸管上皮細胞(IEC6)がマトリゲルを用いた三次元培養下、WntとEGFを同時に作用させる(Wnt/EGF)とチューブ状の管腔構造を形成することを見出した(EMBO J., 2014)。Wnt/EGFは協調的にArl4cの発現を誘導し、細胞骨格・形態を調節することで、転写活性化因子YAP/TAZによる細胞増殖を活性化した。また、IEC6細胞を用いてWnt/EGFの別種の標的分子としてヌクレオチド受容体P2Y<sub>2</sub> receptor (P2Y<sub>2</sub>R)を見出し、P2Y<sub>2</sub>Rがインテグリンと細胞外基質であるフィブロネクチンとの結合を適切に阻害することにより、管腔形成を誘導することも明らかにした(J. Cell Sci., 2015)。

上皮細胞の極性化機構に関しては、IEC6細胞が単一細胞として頂底極性を形成する際に、Wnt5aシグナルが細胞外基質側(側底側)で活性化されることを見出した(Mol. Biol. Cell, 2013)。また、上皮細胞からのWntの分泌制御において、Wnt11は極性化したイヌ腎上皮細胞(MDCK細胞)の頂上側から、Wnt3aとWnt5aは側底側から分泌されることを明らかにした。精製Wntsの翻訳後修飾を質量分析法を用いて決定して、このWntsの分泌方向の制御にWntsのN端側の糖鎖修飾が重要であることを見出した(J. Cell Sci., 2013 & 2015)。

腎臓原基を用いた解析からは、Arl4cは尿管芽先端部でWntとFGFシグナルにより誘導され、尿管上皮の分岐管腔形成に関与することを明らかにした(EMBO J., 2014)。唾液腺原基を用いた解析では、WntとKITシグナルの活性化バランスが発生過程における管腔形態形成から腺房分化へのスイッチングを調節する新規の機構を明らかにした(Development, 改訂中)。肺原基を用いた解析では、Wntシグナルが肺上皮細胞の頂底極性形成及び細胞分裂軸を制御し、分裂期細胞による異常な組織貫入を抑制し、肺の分岐形状を適正化する機構を見出した(投稿準備中)。

これらの成果のヒト疾患への応用として、Arl4cがヒト大腸癌及び肺腺癌においてもWntと増殖因子シグナルによって過剰発現することを見出した。Arl4cのsiRNAはヌードマウスのゼノグラフト腫瘍形成を阻害することから、Arl4cが癌における新規創薬標的となる可能性があることを明らかにした(Oncogene, 2015)。また、極性化MDCK細胞においてWntシグナル抑制因子であるDickkopf1(Dkk1)が頂上方向に分泌されることを見出し、その知見をもとにDkk1の新規受容体としてII型膜タンパク質Cytoskeleton-associated protein 4(CKAP4)を同定した。Dkk1とCKAP4は膀胱癌と肺腺癌、肺扁平上皮癌に高発現しており、両タンパク質の共発現症例は予後不良であった。さらに、抗CKAP4抗体は膀胱癌細胞や肺腺癌細胞株のゼノクラフト腫瘍形成を阻害したことから、Dkk1-CKAP4シグナルも癌細胞の創薬標的となることを見出した(J. Clin. Inv., 改訂中)。

このように、私共の計画研究班は上皮細胞の極性制御と管腔形成の新たな制御機構を解明するとともに、その破綻が癌を初めとする疾患に関与することを見出し、領域のキーワード【管】から【患】へとつながる仕組みを明らかにすることができた。



代表論文

1. Fujii, S., Matsumoto, S., Nojima, S., Morii, E. and Kikuchi, A. Arl4c expression in colorectal and lung cancers promotes tumorigenesis and may represent a novel therapeutic target. **Oncogene** 34: 4834-4844, 2015.
2. Ibuka, S., Matsumoto, S., Fujii, S. and Kikuchi, A. The P2Y<sub>2</sub> receptor promotes Wnt3a- and EGF-induced epithelial tubular formation by IEC6 cells by binding to integrins. **J. Cell Sci.** 128: 2156-2168, 2015.
3. Yamamoto, H., Awada, C., Matsumoto, S., Kaneiwa, T., Sugimoto, T., Takao, T. and Kikuchi, A. Basolateral secretion of Wnt5a in polarized epithelial cells is required for apical lumen formation. **J. Cell Sci.** 128: 1051-1063, 2015.
4. Matsumoto, S., Fujii, S., Sato, A., Ibuka, S., Kagawa, Y., Ishii, M. and Kikuchi, A. A combination of Wnt and growth factor signaling induces Arl4c expression to form epithelial tubular structures. **EMBO J.** 33: 702-718, 2014.
5. Gon, H., Fumoto, K., Ku, Y., Matsumoto, S. and Kikuchi, A. Wnt5a signaling promotes apical and basolateral polarization of single epithelial cells. **Mol. Biol. Cell** 24: 3764-3774, 2013.
6. Yamamoto, H., Awada, C., Hanaki, H., Sakane, H., Tsujimoto, I., Takahashi, Y., Takao, T., and Kikuchi, A. The apical and basolateral secretion of Wnt11 and Wnt3a in polarized epithelial cells is regulated by different mechanisms. **J. Cell Sci.** 126: 2931-2943, 2013.
7. Ishida-Takagishi, M., Enomoto, A., Asai, N., Ushida, K., Watanabe, T., Hashimoto, T., Kato, T., Weng, L., Matsumoto, S., Asai, M., Murakumo, Y., Kaibuchi, K., Kikuchi, A., and Takahashi M. The Dishevelled-associating protein Daple controls the non-canonical Wnt/Rac pathway and cell motility. **Nat. Commun.** 3: 859, 2012.

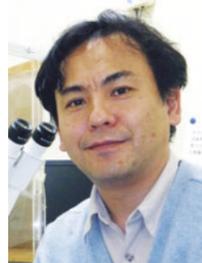
研究成果(計画研究)

計画研究04

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

研究代表者 大橋 一正 (東北大学・大学院生命科学研究所・准教授)

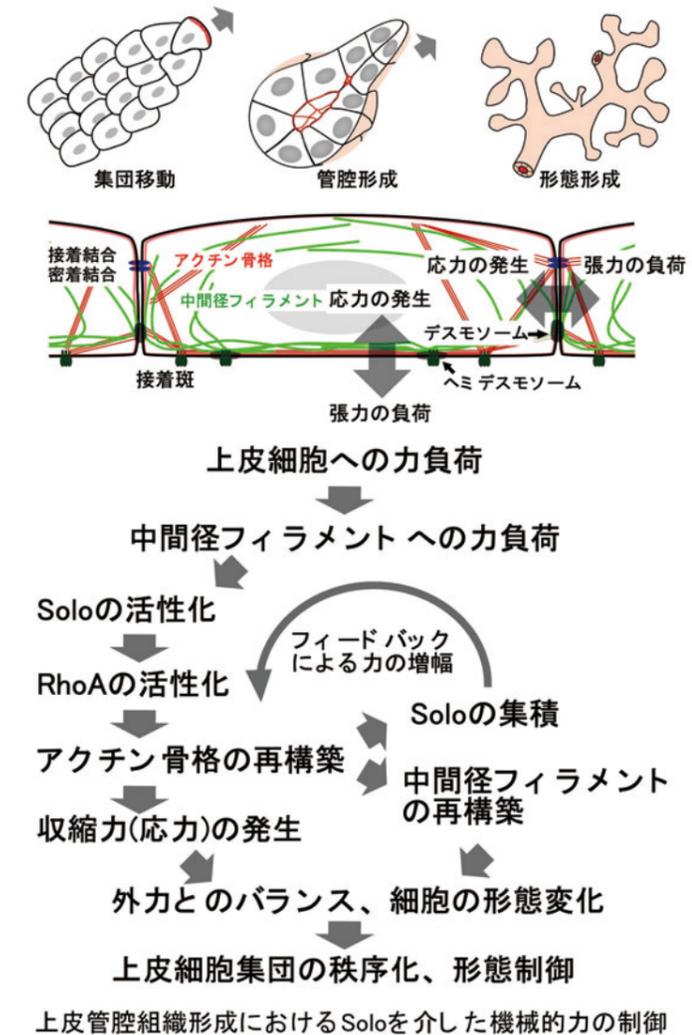
- 1991年 九州大学理学部卒業
- 1996年 九州大学大学院理学研究科博士課程修了
- 1997年 学術振興会特別研究員 PD
- 1999年 東北大学大学院理学研究科・助手
- 2001年 東北大学大学院生命科学研究所・准教授



ホームページ [http://www.lifesci.tohoku.ac.jp/teacher/ts\\_oohashi/](http://www.lifesci.tohoku.ac.jp/teacher/ts_oohashi/)

●研究成果

本研究では、管腔形成過程の上皮細胞集団の秩序化におけるアクチン骨格の再構築制御機構とメカノストレス応答の役割を解明することを目的としました。繰り返し伸展刺激による血管内皮細胞集団の整列に関与する Rho-GEF の網羅的探索を行い、約 70 種の Rho-GEF 分子の中から 11 種類の Rho-GEF が関与することを同定しました。その中の一つの Solo について研究を進め、繰り返し伸展刺激による細胞の方向転換において細胞間接着からの力負荷刺激に依存していること、MDCK 細胞に対する繰り返し伸展刺激依存的な RhoA の活性化に必要なことを明らかにしました (J. Cell Sci., 2015)。さらに、上皮細胞における Solo の結合タンパク質を探索した結果、単層上皮特異的に発現するケラチン 8/18 線維と結合することを明らかにし、Solo は、MDCK 細胞内のケラチン 8/18 線維の正常なネットワーク形成に必要なことを明らかにしました (Mol. Biol. Cell, 2016)。MDCK 細胞に張力を負荷すると、細胞はその力の方向に stress fiber を形成しますが、Solo 又はケラチン 18 の発現抑制により、その張力負荷による stress fiber 形成が抑制されることを明らかにしました。また、これらの応答に Solo とケラチンの結合が重要であり、Solo はケラチン 8/18 線維を介したメカノシグナルによって活性化され、RhoA の活性化と stress fiber の形成を引き起こすことを明らかにしました (Mol. Biol. Cell, 2016)。さらに、Solo は、MDCK 細胞のコラーゲンゲル上の集団移動速度に関与することを見出しました。また、MDCK 細胞のコラーゲンゲル内の 3 次元培養による HGF 依存的な管腔形成モデルを用いた解析から、Solo は管腔の内腔の大きさを制御することが示唆されました (未発表)。



●代表論文

1. Fujiwara, S., Ohashi, K., Mashiko, T., Kondo, H., Mizuno, K. Interplay between Solo and keratin filaments is crucial for mechanical force-induced stress fiber reinforcement. **Mol. Biol. Cell**, (in press).
2. Abiko, H., Fujiwara, S., Ohashi, K., Hiataru, R., Mashiko, T., Sakamoto, N., Sato, M., Mizuno, K. Rho-guanine nucleotide exchange factors involved in cyclic stretch-induced reorientation of vascular endothelial cells. **J. Cell Sci.** 128: 1683-1695, 2015.
3. Homma, Y., Kanno, S., Sasaki, K., Nishita, M., Yasui, A., Asano, T., Ohashi, K., Mizuno, K. Insulin receptor substrate-4 binds to Slingshot-1 phosphatase and promotes cofilin dephosphorylation. **J. Biol. Chem.** 289: 26302-26313, 2014.
4. Ohashi, K., Sampei, K., Nakagawa, M., Uchiumi, N., Amanuma, T., Aiba, S., Oikawa, M., Mizuno, K. Damnacanthal inhibits cell migration and invasion via direct inhibition of LIM-kinase. **Mol. Biol. Cell** 25: 828-840, 2014.
5. Ikeda, M., Chiba, S., Ohashi, K., Mizuno, K. Furry protein promotes aurora A-mediated polo-like kinase 1 activation. **J. Biol. Chem.** 287: 27670-27681, 2012.
6. Ohashi, K., Kiuchi, T., Shoji, K., Sampei, K., Mizuno, K. Visualization of cofilin-actin and Ras-Raf interactions by bimolecular fluorescence complementation assays using a new pair of split Venus fragments. **Biotechniques** 52: 45-50, 2012.
7. Ohashi, K., Fujiwara, S., Watanabe, T., Kondo, H., Kiuchi, T., Sato, M., Mizuno, K. LIM-kinase has a dual role in regulating lamellipodium extension by decelerating the rate of actin retrograde flow and the rate of actin polymerization. **J. Biol. Chem.** 286: 36340-36351, 2011.

研究成果(計画研究)

計画研究05

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

研究代表者 大谷 浩 (島根大学・医学部・教授)

1981年 京都大学医学部卒業  
 1981年 京都大学医学部附属病院 内科研修医  
 1982年 国立姫路病院 内科研修医  
 1983年 島根医科大学医学部 助手  
 1991年 島根医科大学医学部 助教授  
 1995年 島根医科大学医学部 教授  
 2003年 島根大学医学部 教授  
 2009年 島根大学 副学長 併任 (2011年まで)  
 2011年 島根大学医学部 学部長 併任 (2015年まで)



ホームページ <http://shimane-u-developmental-biology.jp/>

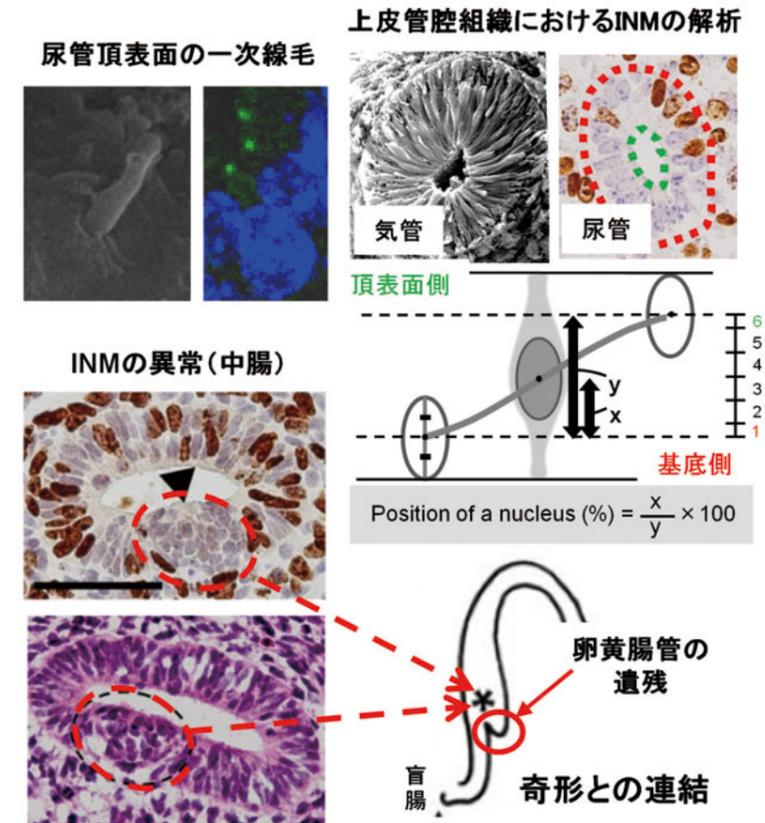
研究分担者 八田 稔久 (金沢医科大学・医学部・教授)

宇田 川 潤 (滋賀医科大学・医学部・教授)

研究成果

◆細胞レベルの極性制御と肉眼レベルの形態形成 -INMを介した連結-

本計画研究では、細胞レベルにおける極性現象の制御機構とその蓄積による肉眼レベルの正常・異常な形態(形、大きさ、位置)との関係を明らかにすべく研究を進めています。中枢神経系の原基である神経管など外胚葉由来上皮では、細胞周期と同期して核が頂底軸に沿って極性を持って動く interkinetic nuclear migration (INM) が幹細胞と娘細胞の数の調節に関わり、したがって神経細胞数さらには臓器の大きさや形の調節にも関わります。INMは、内胚葉由来の上皮管腔組織である腸管とその派生物においても最近報告されるようになりました。しかし、INMが上皮管腔組織の初期発生に普遍的な現象か、また胚葉の由来、臓器・部位間におけるINMの異同、肉眼レベルの形態への寄与を含めた機能的意義については不明です。本計画研究では、器官形成期マウス胚個体の各種上皮管腔組織についてINMの存在および臓器間の異同を検証し、機能的意義を比較検討しました。これまでに、器官形成期マウス胚の中腸、尿管の偽重層上皮における細胞核の挙動について、BrdU免疫組織化学染色を施して調べ、さらにヒストグラムで表したその分布パターン間の類似性を多次元尺度構成法(multidimensional scaling : MDS)によって解析することにより、細胞周期に同期した核移動を明らかにしました。さらに上皮細胞頂端の一次線毛とINMにおける極性制御との関連に注目しつつ、呼吸器系など組織、部位を拡大して同様の核移動の所見を得て、胚葉由来を越えた上皮管腔組織におけるINMの普遍性を示唆しました。一方で、INMは発生時期、組織により周期性が異なること、腸管を例にINMの異常により肉眼的形態形成異常(奇形)が生じること、などを明らかにし、INMの調節と上皮管腔組織・臓器の形・大きさの調節が連結する可能性を示唆しました。



代表論文

- Otani, H., Udagawa, J., Naito, K. Statistical analyses in trials for the comprehensive understanding of organogenesis and histogenesis in humans and mice. *J. Biochem.*, (in press).
- Motoya, T., Ogawa, N., Nitta, T., Rafiq, A.M., Jahan, E., Furuya, M., Matsumoto, A., Udagawa, J., Otani, H. Interkinetic nuclear migration in the mouse embryonic ureteric epithelium: Possible implication for congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Congenit. Anom.*, (in press).
- Simamura, E., Arikawa, T., Ikeda, T., Shimada, H., Shoji, H., Masuta, H., Nakajima, Y., Otani, H., Yonekura, H., Hatta, T. Melanocortins contribute to sequential differentiation and enucleation of human erythroblasts via melanocortin receptors 1, 2 and 5. *PLoS One* 10: 1-17, 2015.
- Jahan, E., Rafiq, A.M., Otani, H. *In utero* and *ex utero* fetal surgery on histogenesis of organs in animals. *World J. Surg. Proced.* 5: 198-207, 2015.
- Nishita, M., Qiao, S., Miyamoto, M., Okinaka, Y., Yamada, M., Hashimoto, R., Iijima, K., Otani, H., Hartmann, C., Nishinakamura, R., Minami, Y. Role of Wnt5a-Ror2 signaling in morphogenesis of the metanephric mesenchyme during ureteric budding. *Mol. Cell. Biol.* 34: 3096-3105, 2014.
- Inoue, T., Hashimoto, R., Matsumoto, A., Jahan, E., Rafiq, A.M., Udagawa, J., Hatta, T., Otani, H. *In vivo* analysis of Arg-Gly-Asp sequence/integrin  $\alpha 5\beta 1$ -mediated signal involvement in embryonic enchondral ossification by *ex utero* development system. *J. Bone Miner. Res.* 91: 119-127, 2014.
- Yamada, M., Udagawa, J., Hashimoto, R., Matsumoto, A., Hatta, T., Otani, H. Interkinetic nuclear migration during early development of midgut and ureteric epithelia. *Anat. Sci. Int.* 88: 31-37, 2013.

研究成果(計画研究)

計画研究06

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

研究代表者 南 康博 (神戸大学・大学院医学研究科・教授)

1985年 東京医科歯科大学医学部卒業  
 1986年 米国国立衛生研究所 研究員  
 1990年 大阪大学細胞生体工学センター 助手  
 1995年 神戸大学医学部 助教授  
 1999年 神戸大学医学部 教授  
 2000年 神戸大学大学院医学系研究科 教授  
 2008年 神戸大学大学院医学研究科 教授



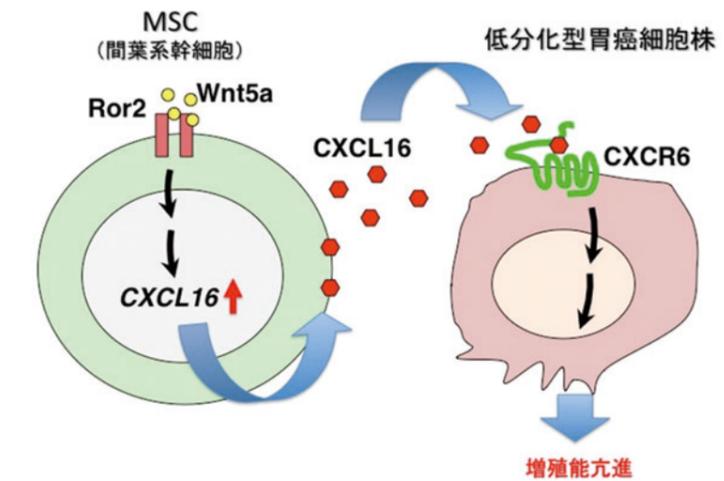
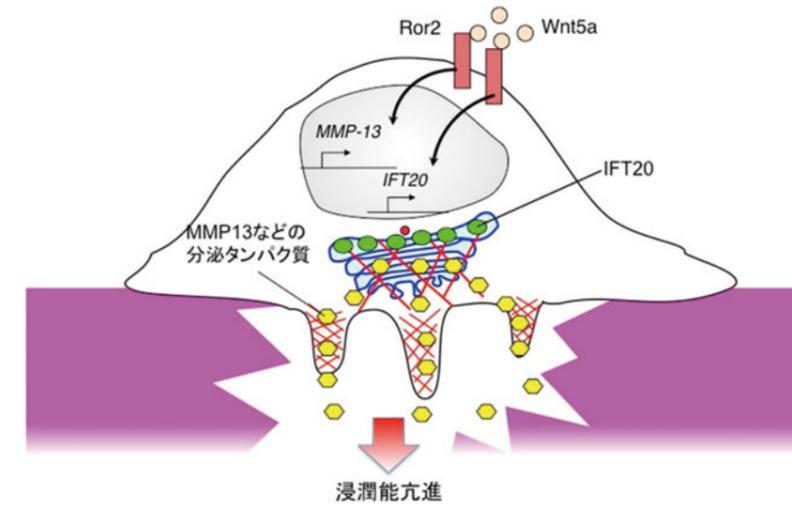
ホームページ <http://www.med.kobe-u.ac.jp/medzoo/>

研究分担者 手塚 徹 (東京大学・医科学研究所・助教)

研究成果

上皮管腔組織は、多細胞生物における恒常性維持の基盤となる構造であり、その形成・維持・破綻の仕組みを解明することは医学・生物学上の重要課題の一つであり、我々は細胞極性制御を司る平面細胞極性シグナルに着目しその謎にアプローチしてきました。本領域での研究では、まず腎臓の形態形成について根幹となるウォルフ管(上皮)と後腎間葉(間葉)の相互作用について解析を行いました。Wnt5a やその受容体である Ror2 を欠損させたマウスでは、ヒトの代表的腎奇形である重複尿管・腎臓や腎無形成が観察され、Wnt5a-Ror2 シグナルの重要性が見出されました。尿管芽形成には、間葉細胞から分泌される GDNF が上皮細胞表面の Ret (GDNF 受容体) に結合し惹起される GDNF-Ret シグナルが必須ですが、時空間的に制御された Wnt5a-Ror2・Wnt5a-Ror1 シグナルが協調的に働き、間葉の配置やそこでの GDNF の発現を制御し、この過程で重要な役割を担うことが明らかになりました。また、片側尿管結紮モデルマウスの解析から、腎障害・炎症による尿管上皮細胞の上皮間葉転換に伴い Wnt5a-Ror2 シグナルが活性化され、MMP-2 の発現、産生を介して基底膜が破壊され腎間質での線維化の亢進がもたらされることが見出されました。

また、本研究から癌における Wnt5a-Ror2 シグナルの重要性が明らかになりました。例えば、骨肉腫細胞では Wnt5a、Ror2 が恒常的に発現し、このシグナルが活性化され、MMP-13 や IFT20 の発現を介して浸潤突起の形成や浸潤能の亢進が見られます(図・上)。最近では、間葉系幹細胞において自律的に活性化された Wnt5a-Ror2 シグナルによりケモカイン CXCL16 が誘導、分泌され、CXCR (CXCL16 受容体) 陽性癌細胞の増殖を促進することを明らかにしています(図・下)。



代表論文

1. Qi, X., Okinaka, Y., Nishita, M., Minami, Y. Essential role of Wnt5a-Ror1/Ror2 signaling in metanephric mesenchyme and ureteric bud formation. **Genes Cells**, (in press).
2. Takiguchi, G., Nishita, M., Kurita, K., Kakeji, Y., Minami, Y. Wnt5a-Ror2 signaling in mesenchymal stem cells promotes proliferation of gastric cancer cells by activating CXCL16-CXCR6 axis. **Cancer Sci.**, (in press).
3. Endo, M., Nishita, M., Fujii, M., Minami, Y. Insight into the role of Wnt5a-induced signaling in normal and cancer cells. **Int. Rev. Cell Mol. Biol.** 314: 117-148, 2015.
4. Nishita, M., Qiao, S., Miyamoto, M., Okinaka, Y., M., Yamada, M., Hashimoto, R., Iijima, K., Otani, H., Hartmann, C., Nishinakamura, R., Minami, Y. Role of Wnt5a-Ror2 signaling in morphogenesis of the metanephric mesenchyme during ureteric budding. **Mol. Cell. Biol.** 34: 3096-3105, 2014.
5. Li, X., Yamagata, K., Nishita, M., Endo, M., Arfian, N., Rikitake, Y., Emoto, N., Hirata, K., Tanaka, Y., Minami, Y. Activation of Wnt5a-Ror2 signaling associated with epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) of tubular epithelial cells during renal fibrosis. **Genes Cells** 18: 608-619, 2013.
6. Endo, M., Doi, R., Nishita, M., Minami, Y. Ror-family receptor tyrosine kinases regulate maintenance of neural progenitor cells in the developing neocortex. **J. Cell Sci.** 125: 2017-2029, 2012.
7. Yamagata, K., Li, X., Ikegaki, S., Oneyama, C., Okada, M., Nishita, M., Minami, Y. Dissection of Wnt5a-Ror2 signaling leading to matrix metalloproteinase (MMP)-13 expression. **J. Biol. Chem.** 287: 1588-1599, 2012.

研究成果(計画研究)

計画研究07

上皮管腔組織の破綻と上皮間葉転換

研究代表者 佐邊 壽孝 (北海道大学・大学院医学研究科・教授)

1986年 京都大学医学部医化学教室第一講座 助手  
 1993年 ロックフェラー大学分子腫瘍学研究室 助教授  
 1994年 京都大学ウイルス研究所 助教授  
 1998年 大阪バイオサイエンス研究所第一研究部長  
 1999年 京都大学大学院生命科学科連携講座 教授  
 2009年 北海道大学大学院医学研究科分子生物学教室 教授



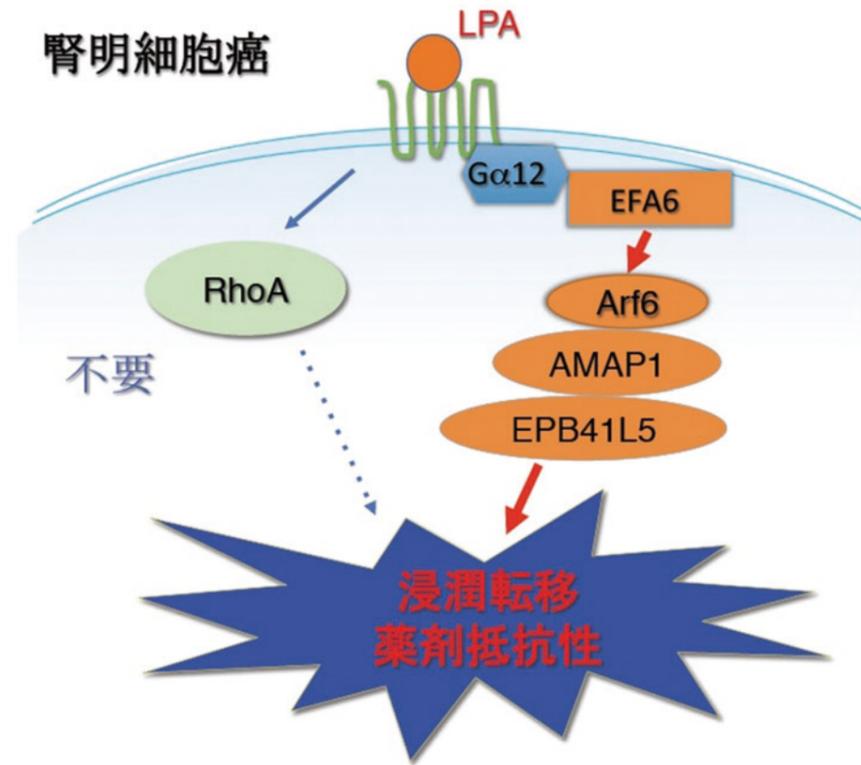
ホームページ <http://www.hucc.hokudai.ac.jp/~g21001/>

研究分担者 小根山 千歳 (愛知県がんセンター研究所・感染腫瘍学部・部長)

研究成果

腎明細胞癌の浸潤・転移性及び薬剤抵抗性の分子基盤を解明

腎明細胞癌は腎癌の70~80%を占め、抗癌剤や放射線療法に対して抵抗性が高く、その30~40%に転移性再発をみる極めて悪性度の高い癌です。この癌は、管腔上皮組織に由来しますが、転移性の高くなったものの多くは間充織様形質に変化しています。我々はこれまで、乳がんを中心としてその悪性度進呈と治療抵抗性の分子基盤を明らかにしてきましたが、数年前から研究対象を他の癌種にも広げてきました。今回、腎明細胞癌に関して、脂質メディエーターであるリゾフォスファチジン酸(LPA)が、その主な悪性度促進因子であることを詳細な分子機構と共に明らかにしました。これまではLPAはRho活性を介して癌悪性度に関与すると考えられてきました。腎明細胞癌においてLPAはArf6と呼ばれる別の低分子量G蛋白質を活性化し、浸潤転移、並びに、薬剤抵抗性を促進すること、その際、Arf6が作動させる細胞内シグナル経路は、非転移性癌には発現しない間充織特異的蛋白質(EPB41L5)を含有するものであることを明らかにしました。また、RhoA活性は関与しませんでした。病理標本解析から、EPB41L5をはじめAMAP1等のArf6経路因子群の高発現は患者予後不良と非常に強い統計的相関を示し、腎明細胞癌の悪性度や薬剤耐性を診断するための優れたバイオマーカーとなることも明らかになりました。腎臓は体液の様々な調節をする臓器ですが、LPAは体液においても容易に産生されます。今回の成果は、腎明細胞癌の悲壮な悪性度進展の主な原因とその対処可能性を明らかにしたものと評価されます。本研究は、慶應義塾大学医学部との共同研究でなされました。



代表論文

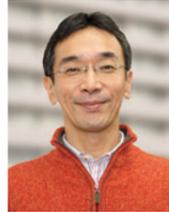
1. Hashimoto, A., Oikawa, T., Hashimoto, S., Sugino, H., Yoshikawa, A., Otsuka, Y., Handa, H., Onodera, Y., Nam, J-M., Oneyama, C., Okada, M., Fukuda, M. and Sabe, H. p53- and mevalonate pathway-driven malignancies require Arf6 for metastasis and drug resistance. *J. Cell Biol.*, (in press).
2. Hashimoto, S., Mikami, S., Sugino, H., Yoshikawa, A., Hashimoto, A., Onodera, Y., Furukawa, S., Handa, H., Oikawa, T., Okada, Y. and Sabe, H. Lysophosphatidic acid activates Arf6 to promote the mesenchymal malignancy of renal cancer. *Nat. Commun.* 7: 10656, 2016.
3. Oneyama, C., Yoshikawa, Y., Ninomiya, Y., Iino, T., Tsukita, S. and Okada, M. Fer tyrosine kinase oligomer mediates and amplifies Src-induced tumor progression. *Oncogene* 35: 501-512, 2016.
4. Hashimoto, S., Hashimoto, A., Sugino, H., Yoshikawa, A., Handa, H., Yoshino, M., Otsuka, Y. and Sabe, H. ArfGAPs: not only for the termination. In "Ras-superfamily small G-proteins" Vol. 2 pp253-274 (Ed. F. Wittenghofer, Springer Pub.), 2014.
5. Onodera, Y., Nam, J-M. and Sabe, H. Intracellular trafficking of integrins in cancer cells. *Pharmacol. Ther.* 140: 1-9, 2013.
6. Onodera, Y., Nam, J-M., Hashimoto, A., Norman, J.C., Shirato, H., Hashimoto, S. and Sabe, H. Rab5c promotes AMAP1-PRKD2 complex formation to enhance β1 integrin recycling in EGF-induced cancer invasion. *J. Cell Biol.* 197: 983-996, 2012.
7. Oneyama, C., Morii, E., Okuzaki, D., Takahashi, Y., Ikeda, J., Wakabayashi, N., Akamatsu, H., Tsujimoto, M., Nishida, T., Aozasa, K. and Okada, M. MicroRNA-mediated upregulation of integrin-linked kinase is crucial for Src-induced tumor progression. *Oncogene* 31: 1623-1635, 2012.

## 研究成果(公募研究)

Research Progress (Proposed research project)

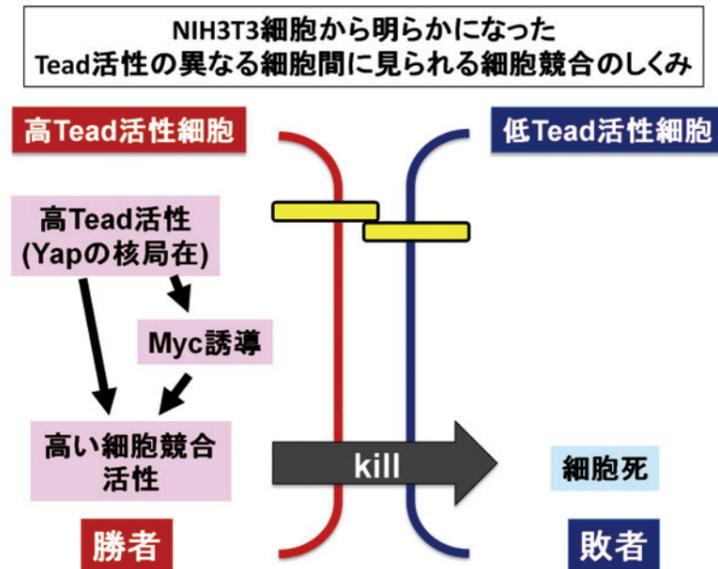
公募研究08

### 上皮組織の細胞動態制御機構の解析



佐々木 洋 (大阪大学・生命機能研究科・教授)

発生中の胚の中では、組織内の細胞はダイナミックに変動しており、隣接細胞が互いにコミュニケーションして、その動態を制御することで組織を正確に作り上げています。我々は細胞間コミュニケーションの仕組みを明らかにするために、マウス胚線維芽細胞 NIH3T3 を用いて細胞競合の簡便なモデル系を樹立しました。この系では、Hippo シグナル経路の転写因子 Tead の活性が異なる細胞を共培養すると細胞競合が起こり、その機構は Myc が Tead 活性と協調的に作用するという、ショウジョウバエの上皮組織に類似した物であることを明らかにしました。このような Tead 活性の異なる細胞間での細胞競合は、マウス上皮細胞株 MTD-1A やマウス初期胚の内胚葉においても観察され、上皮細胞にも共通した普遍的なものであることも見出しています(未発表)。さらに最近、NIH3T3 を用いたスクリーニングにより、細胞競合に関わる新規遺伝子の同定にも成功しており(未発表)、これら遺伝子を手がかりに研究を行うことで、上皮組織の細胞動態制御機構の解明にさらに取り組んでゆきたいと考えています。



●代表論文

1. Mamada, H., Sato, T., Ota, M., Sasaki, H. Cell competition in mouse NIH3T3 embryonic fibroblasts is controlled by the activity of Tead family proteins and Myc. *J. Cell Sci.* 128: 790-803, 2015.

発生の細胞生物学的理解に取り組んだ2年間

私は発生学者としてマウスの初期胚発生の研究を進めているが、本領域に参加した2年間では、発生研究から見出した細胞間コミュニケーションに注目し、細胞集団における細胞動態の制御機構の解明に取り組んだ。本領域は、上皮管腔組織に関する様々な分野の研究者の集まりであり、研究交流会では、いつも学ぶところが多かったが、特に、私が細胞レベルの解析や培養細胞を用いた研究を進めて行く上で、強力な分子細胞生物学の研究者がたくさんおられ、アドバイスをいただけたことは、非常に役に立った。本領域で細胞生物学の論文を出せたこと、さらに、その成果を基盤として培養細胞を用いた新たな遺伝子スクリーニングの系を立ち上げることができたことは、今後の、発生の細胞生物学的研究の発展につながる、大きな成果だったと思っている。

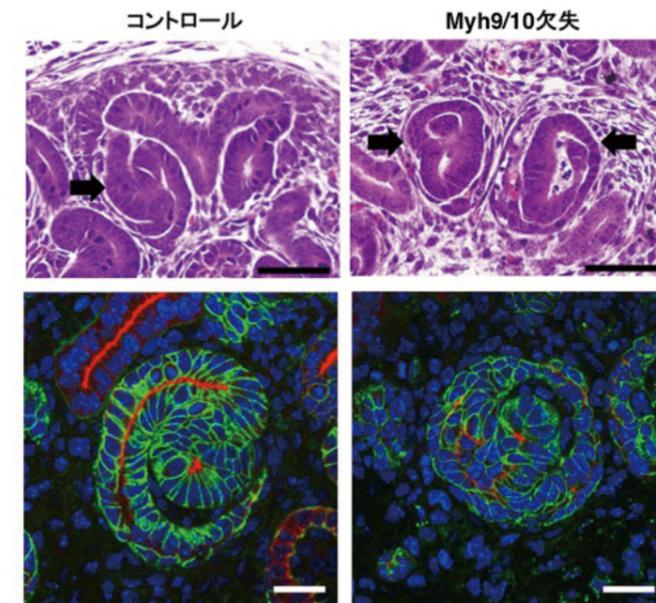
公募研究15

### 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



西中村 隆一 (熊本大学・発生医学研究所・教授)

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。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に果たす役割を解析することを目的としました。ミオシンをコードする Myh9 と Myh10 を欠失したマウスでは、ネフロン形成が障害され(図・上段)、すべてのマウスが生直後に死亡しました。未熟なネフロンの管腔伸長が阻害されており(図・下段)、ネフロン上皮管腔側のミオシンによる収縮が不十分なためと考えられました。一方 Myh9 の単独欠失マウスでは近位尿細管が拡張しましたが、ヒトの Myh9 変異では尿細管ではなく糸球体が障害されます。そこで我々が開発した方法を使って、ミオシン変異をもつヒト iPS 細胞から試験管内でネフロンを形成させることで、病態再現を目指しています。



●代表論文

1. Recuenco, MC., Ohmori, T., Tanigawa, S., Taguchi, A., Fujimura, S., Conti, MA., Wei, Q., Kiyonari, H., Abe, T., Adelstein, RS. and Nishinakamura, R. Non-muscle myosin II regulates the morphogenesis of metanephric mesenchyme-derived immature nephrons. *J. Am. Soc. Nephrol.* 26: 1081-1091, 2015.

2. Taguchi, A., Kaku, Y., Ohmori, T., Sharmin, S., Ogawa, M., Sasaki, H. and Nishinakamura, R. Redefining the in vivo origin of metanephric nephron progenitors enables generation of complex kidney structures from pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell* 14: 53-67, 2014.

本領域における活動を振り返って

最近ヒト iPS 細胞からのネフロン前駆細胞の試験管内誘導に成功し、そこから三次元の腎臓組織の一部を作ることができました。これは私の20年間の努力の結晶であり、このシステムを使えばヒトのネフロン形成過程を顕微鏡下に見ることができます。しかし誘導した腎臓組織はまだ未熟であり、管腔形成後の成熟機構など後期発生の知見が不足していることを痛感しています。再びマウスに立ち戻ってそこを解かねばなりませんし、そのためには本領域で行ったような遺伝子改変マウスを用いた基礎的研究が必須です。本領域に参加して細胞生物学、生化学、画像解析など異分野の方々と交流することによって、新たな視点を獲得することができました。それを糧に本物の腎臓を創るという夢に向かって前進したいと考えています。

研究成果(公募研究)

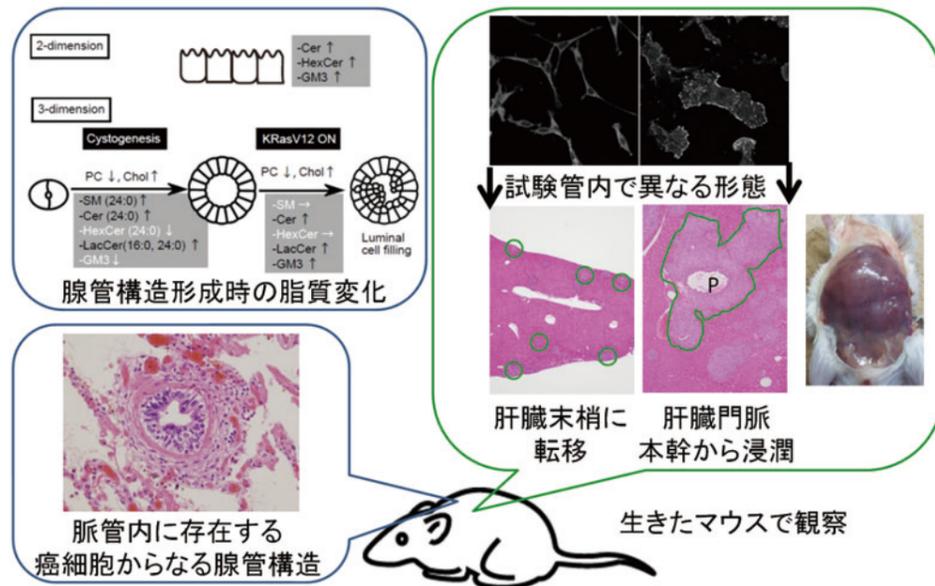
公募研究17

脈管内腺構造の回転と浸潤・転移



清川 悦子 (金沢医科大学・医学部・教授)

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のですが、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、将来的には新規の診断方法・治療薬に役立てることを目指します。しかし現時点では、マウスに癌細胞を打ち込んでも生体のなかで動態を観察するのは困難です。その原因として浸潤・転移の頻度が低いことと、観察に適した術式などの技術の不足が挙げられます。これらを克服し生体内観察を容易に行う系を立てることを短期の目標と定めています。



●代表論文

1. Yoshizaki, H., Ogiso, H., Okazaki, T., Kiyokawa, E. Comparative lipid analysis in the normal and cancerous organoids of MDCK cells. *J. Biochem.*, (in press).
2. Yoshizaki, H., Kuwajima, Y., Minato, H., Kiyokawa, E. Regulation of Ripply1 expression in MDCK organoids. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 468(1-2): 337-342, 2015.

素晴らしい国際シンポジウム

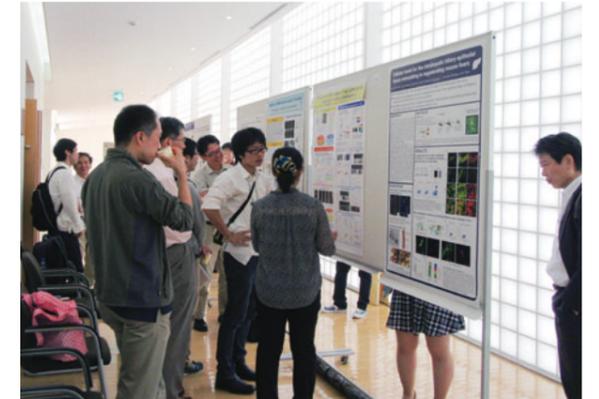
ライブイメージングの普及によって明らかとなった類器官の回転が2つのラボから報告されたが、そのうちの一人 Muthuswamy 博士を8月の北海道の国際シンポジウムにお呼びする機会を頂いた。カナダからアメリカへラボの引っ越し中というタイミングでゆっくり滞在できなかったのが残念だったが、未発表データ交換だけでなく、ラボ運営方針などの話を聞いて有意義だった。ラボのスタッフや学生も参加させて頂いたが、配偶者が菊池先生の御子息と同じ大学サッカー部の先輩であることが判明した者がいたり、佐邊先生のご自宅にお邪魔し髪を剃る者がいたり、予想外の出来事があったのも思い出深い。研究内容が重要なのはもちろんだが、研究者同士の交流も同じくらい大切である。リラックスして研究を楽しむ雰囲気を作ってくれた領域メンバーに感謝します。

レポート

Reports

●レポート 『第2回国際シンポジウム』

第2回国際シンポジウム「Epithelial Tubulology」を2015年8月22-23日、北大医学部フラテホールにて開催しました。この季節、札幌はたいへん爽やかで天気も良く、良い環境にも恵まれたおかげで、前回同様、国内外から多くの発表者並びに参加者(総勢約150名)を迎えたいへん活発なシンポジウムになりました。前回もそうでしたが、ポスターセッションでは特に若手研究者間での活発で熱心な議論、意見交換が行なわれ、共同研究などの機会も提示できました。本シンポジウムは、北大大学院共通科目「生化学特別講義」の指定講義にもなり、各学部から大学院生が総勢約70名参加しました。大学院生にとりましても、最先端の研究者と研究内容に直接接することが出来、事後のレポートを読みましても、たいへん良い勉強になったようでした。



The Second International Meeting for Epithelial Tubulology

22nd and 23rd August, 2015  
Furute Hall (Hokkaido University Graduate School of Medicine)

【招待講演者】

- Matthew P. Hoffman (National Institutes of Health, U.S.A.)  
**Salivary Gland Organogenesis Provides a Template for Regeneration.**
- Gregory J. Pazour (University of Massachusetts Medical School, U.S.A.)  
**IFT25 and IFT27 are required for maintenance of the ciliary signaling compartment.**
- Jichao Chen (The University of Texas MD Anderson, U.S.A.)  
**Forming and transforming tubes in the mouse lung.**
- Senthil K Muthuswamy (Princess Margaret Cancer Center, Canada)  
**Cell polarity and epithelial morphogenesis.**
- Alpha S. Yap (The University of Queensland, Australia)  
**Building and regulating active tension at cell-cell junctions.**
- Kim B. Jensen (University of Copenhagen, Denmark)  
**Intestinal epithelial stem cells – from development to disease.**
- Takefumi Kondo (近藤 武史) (RIKEN CDB 形態形成シグナル)  
**Morphogenetic forces and architectural preference in epithelia.**

【計画研究班】

- Atsushi Suzuki (鈴木 淳史) (九州大学 生体防御医学研究所)  
**Generation of functional hepatocyte-like cells by direct reprogramming technology.**
- Shigeo Ohno (大野 茂男) (横浜市立大学 医学研究科医科学専攻)  
**The roles of aPKC on the maintenance of mammary tubular structure.**
- Akira Kikuchi (菊池 章) (大阪大学 医学系研究科)  
**Fine-tuning regulation of salivary gland morphogenesis and differentiation by Wnt signaling.**
- Kazumasa Ohashi (大橋 一正) (東北大学 生命科学研究所)  
**The role of Solo, a Rho-GEF involved in mechanotransduction, in the dynamical ordering of epithelial cell populations.**
- Hiroki Otani (大谷 浩) (島根大学 医学部)  
**Cell polarity-associated mechanisms in normal and abnormal organogenesis and histogenesis of epithelial tubular structures.**
- Yasuhiro Minami (南 康博) (神戸大学 医学研究科)  
**Roles of Wnt/PCP signaling in epithelial tubular tissue-genesis and in cancer progression.**
- Hisataka Sabe (佐邊 壽孝) and Yasuhito Onodera (小野寺 康仁) (北海道大学 医学研究科)  
**Crosstalk between vesicle trafficking and glucose metabolism modulates phenotypes of mammary epithelial cells.**

## レポート

### 【分担者】

Tohru Tezuka (手塚 徹) (東京大学 医科学研究所)  
**Role of Dok adaptors in intestinal homeostasis.**

### 【公募研究班】

Tetsuya Nakamura (中村 哲也) (東京医科歯科大学 医歯学総合研究科)

**Epithelial regeneration by transplantation of intestinal epithelial stem cells.**

Noriyuki Kioka (木岡 紀幸) (京都大学 農学研究科)

**Interaction of the vinculin with vinexin  $\alpha$  in ECM-stiffness directed cell differentiation and migration.**

Sawako Yamashiro (山城 佐和子) (京都大学 生命科学研究所)

**Coupling between focal adhesions and actin retrograde flow visualized by new easy-to-use single-molecule speckle (eSiMS) microscopy.**

Shizue Ohsawa (大澤 志津江) (京都大学 生命科学研究所)

**Identification of the ligand-receptor system that regulates epithelial tumor suppression in Drosophila.**

Junichi Ikenouchi (池ノ内 順一) (九州大学 理学研究院)

**Qualitative changes of plasma membrane during epithelium-mesenchyme transition.**

Hisako Takigawa-Imamura (今村 - 滝川 寿子) (九州大学 医学研究院)

**Observation of FGF response in lung epithelium and modeling for branching morphogenesis.**

Hiroshi Sasaki (佐々木 洋) (大阪大学大学院 生命機能研究科)

**Regulatory mechanisms of cellular dynamics in epithelial tissues.**

Shunsuke Kon (昆 俊亮) (北海道大学 遺伝子病制御研究所)

**Role of cell competition in muti-sequencial carcinogenesis.**

Takehiro Hiraoka and Yasushi Hirota (廣田 泰) (東京大学 医学部附属病院)

**The presence of ovarian hormone-independent endometrial epithelial growth in endometrial remodeling and regeneration.**

Tohru Itoh (伊藤 暢) (東京大学 分子細胞生物学研究所)

**Cellular basis for the intrahepatic biliary epithelial tissue remodeling in regenerating mouse livers.**

Tetsuo Kobayashi (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)

**HDAC2 mediates loss of primary cilia in pancreatic ductal adenocarcinoma cells.**

Ryuichi Nishinakamura (西中村 隆一) (熊本大学 発生医学研究所)

**Nonmuscle myosin II regulates the morphogenesis of metanephric mesenchyme-derived immature nephrons.**

Yamato Kikkawa (吉川 大和) (東京薬科大学 薬学部・医療薬物薬学科)

**The reduced laminin receptor bindings promote tumor cell migration on laminin-511.**



## ●レポート 第10回代表者会議

◆日時：平成28年2月22日(月) 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年度の本領域の活動・運営について、昨年8月に開催した第2回国際シンポジウム等について報告や意見交換を行うとともに、平成23年にスタートした本領域のこれまでの歩みを振り返りました。本領域の研究活動は本年3月末をもって一旦終了となりますが、本領域で目指した「管腔生物学」は未だ色褪せない、生物学・医学における最重要課題の1つであることを改めて確認することができました。また、総括班員全員が、本領域を通して培ってきた研究者同士の熱い交流・連携、特に次世代を担う若手研究者のネットワークを今後ともより一層発展させたい、という結論に達することができたことは大変喜ばしいことでした。この5年間の総括となる代表者会議でしたが、今後も見据えることができた有意義な機会となりました。



## これまでの活動

### Activity

#### ●領域会議

##### ◆第1回 領域会議

開催日：平成23年9月9日(金)  
場 所：千里ライフサイエンスセンター 701号室

##### ◆第2回 領域会議

開催日：平成24年2月18日(土)～19日(日)  
場 所：川崎グランドホテル

##### <概要>

平成24年2月18日～19日、川崎グランドホテルにおいて第2回領域会議を開催致しました。全体会議は本領域の若手研究者を中心に立案され、約60名が参加し、若手研究者による発表(口頭発表17題;ポスター発表13題)と活発な質疑応答が行われました。ラウンド・テーブル・ディスカッションでは、若手研究者とシニア研究者の間で密接な交流が行われ、24時を過ぎても熱いディスカッションが行われました。また、代表者会議では、平成23年度の領域運営報告・総括と平成24年度の領域運営に向けての活発な意見交換が行われました。



##### ◆第3回 領域会議

開催日：平成24年6月9日(土)～10日(日)  
場 所：東北大学・片平キャンパス 生命科学プロジェクト総合研究棟

##### ◆第4回 領域会議

開催日：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I 視聴覚ホール

#### ●シンポジウム

##### ◆第1回 国際シンポジウム

開催日：平成25年6月22日(土)～23日(日)  
場 所：北海道大学 学術交流会館

##### <概要>

2013年6月22, 23日北大学術交流会館で、第1回 epithelial tubulology 国際シンポジウムを開催しました。国内外から約80名の参加がありました。口頭発表に加え、若手を中心としたポスターもあり、たいへん活発な議論が行なわれました。この分野は私達が新学術研究として新しく命名し立ち上げました分野ですが、今回のシンポジウムは、その学問的重要性と医学的応用も含めた将来的発展を強く感じさせ認識させるものとなりました。懇親会やシンポジウム後の会食では、札幌の美しい景観とおいしい食文化にも支えられ、より深い議論と研究者間の交流を深める事が出来ました。



##### ◆第2回 国際シンポジウム

開催日：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

##### ◆若手主催研究会「第1回 Tubulology 研究会」

開催日：平成25年8月25日(日)  
場 所：東京大学・弥生キャンパス 中島董一郎記念ホール

##### ◆若手主催研究会「第2回 Tubulology 研究会」

開催日：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」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。



#### ●技術講習会

##### ◆第1回 技術講習会

開催日：平成24年2月22日(水)～24日(金)  
場 所：島根大学医学部・講義室、実習室

##### ◆第2回 技術講習会

開催日：平成24年10月10日(水)  
場 所：理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター(神戸研究所)  
セミナー：A棟6階セミナー室 実技講習：先端医療センター研究棟1階BD神戸ラオ

##### ◆第3回 技術講習会「神戸大学メタボローム・プロテオーム解析講習会」

開催日：平成25年11月20日(水)  
場 所：神戸大学大学院医学研究科 共同会議室(講演)、質量分析総合センター(実習)

##### ◆第4回 技術講習会「イメージング技術講習会」

開催日：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所 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

#### ●研究進捗報告会

##### ◆第1回 若手共同研究進捗報告会

開催日：平成25年1月31日(木)  
場 所：千里ライフサイエンスセンター 601号室

##### ◆第2回 若手共同研究進捗報告会

開催日：平成26年2月14日(金)  
場 所：千里ライフサイエンスセンター 601号室

##### ◆第3回 若手共同研究進捗報告会

開催日：平成27年2月18日(水)  
場 所：千里ライフサイエンスセンター 601号室