

PRESS RELEASE (2023/02/16)

コレステロールが上皮バリアの形成に必須であることを解明

～慢性炎症に対する新たな治療法の開発に期待～

ポイント

- ① 消化管や皮膚などの表面に位置する上皮細胞はタイトジャンクションと呼ばれる細胞接着構造を形成し、外界からの異物の侵入を防ぐバリアとして機能します。
- ② 本研究で、タイトジャンクションの形成において、コレステロールの集積した膜ドメインが中心的な役割を果たしていることを示しました。
- ③ これまでのタンパク質同士の相互作用に基づくタイトジャンクションの形成モデルとは異なるタイトジャンクションの形成機構が明らかになったことにより、タイトジャンクションの機能を人為的に強化することで、炎症を防ぐ新たな治療法の開発に繋がる可能性があります。

概要

私たちの体の表面や器官の表面は上皮細胞と呼ばれる細胞のシートによって覆われています。上皮細胞シートは、外界からの異物の侵入を防ぐバリアとして機能します。上皮細胞に存在するタイトジャンクションと呼ばれる構造は、隣接した細胞同士を密着させるための構造で、バリア機能を担っています。バリア機能の破綻は、潰瘍性大腸炎やアトピー性皮膚炎などの慢性炎症と呼ばれる病態の発症につながるため、タイトジャンクションの形成機構を理解し、そのバリア機能を人為的に強化する方法の開発が求められています。これまでタイトジャンクションの形成機構として、クローディンと呼ばれる細胞接着分子が、裏打ちタンパク質 ZO と結合することによって、細胞膜上で集められてタイトジャンクションが形成されるというモデルが受け入れられてきました。これは、アドヘレンスジャンクションと呼ばれる異なる細胞接着装置の形成機構からの類推に基づくモデルであり、タイトジャンクションの形成機構については現在のモデルの妥当性はこれまで検証されていませんでした。

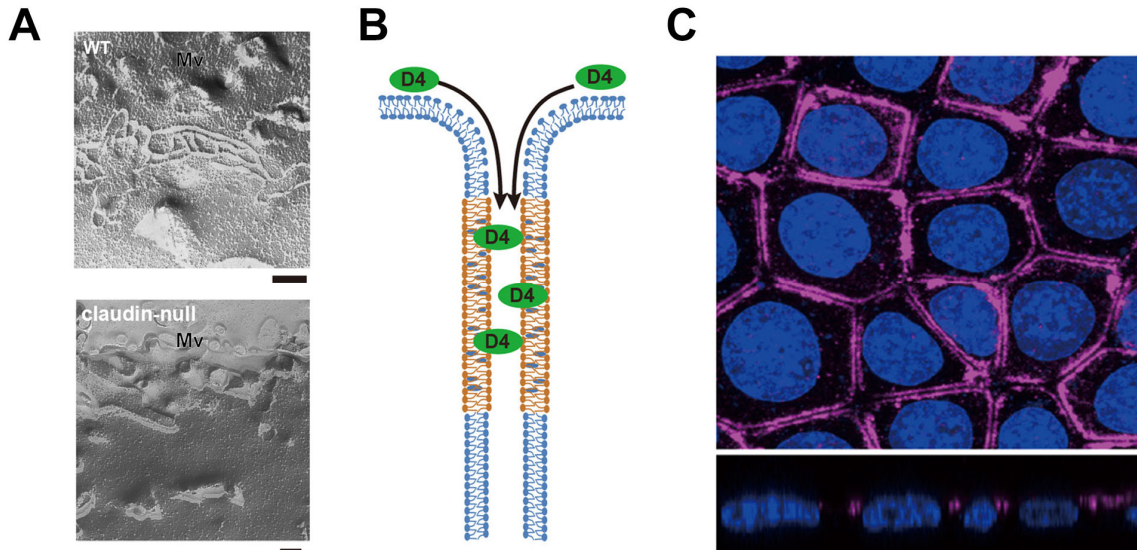
九州大学大学院理学研究院の池ノ内順一教授、重富健太助教らの研究グループは、以前の研究で、タイトジャンクションの領域にコレステロールが高度に集積していることを報告していました (Shigetomi et al. J Cell Biol 2018)。今回、池ノ内順一教授、重富健太助教らの研究グループは、タイトジャンクションの形成において必要なクローディンの集積において、裏打ちタンパク質 ZO との結合ではなく、コレステロールに富む膜ドメインとクローディンの相互作用が重要であることを見出しました。クローディンの発現を全て消失させた細胞において、ZO タンパク質と結合しないクローディン変異体を発現させた場合でもタイトジャンクションを形成する活性を依然有する一方で、コレステロールとの相互作用に必要なパルミトイル化修飾を変異させたクローディンは ZO タンパク質と結合する性質を保持していても、タイトジャンクションを形成できないことが明らかになりました。

これらの発見は、これまでのタイトジャンクションの形成機構のモデルを大きく書き換える発見であり、慢性炎症などの、タイトジャンクションのバリア機能の低下が原因となって発症する様々な疾患に対する新たな治療法を開発する上で基礎となる知見です。

本研究成果は、2023年2月16日(水)午前3時(日本時間)に米国科学アカデミー紀要『Proceedings of the National Academy of Sciences USA』に掲載されました。

【参考図 1】

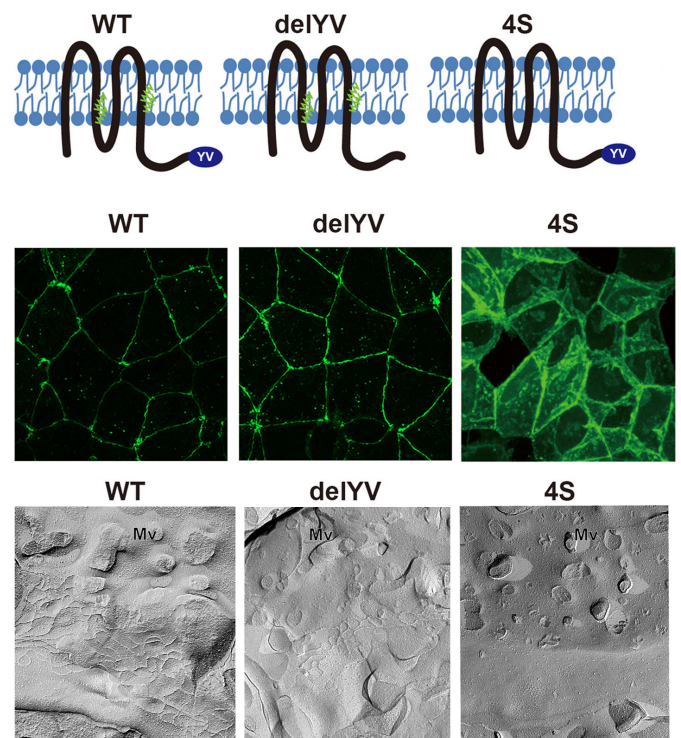
本研究において、全てのクローディンの発現を消失させた細胞（Claudin null 細胞）を樹立しました。Claudin null 細胞ではタイトジャンクションが形成されません (A)。そのため、タイトジャンクションのバリアが失われており、細胞外からコレステロールに結合するプローブ (D4) を振りかけることによって、コレステロールの局在を調べることが可能になりました (B)。その結果、Claudin null 細胞において、タイトジャンクションが形成される予定だった細胞接着部位の形質膜領域に、コレステロールがベルト状に強く集積していることが明らかになりました (C)。



【参考図 2】

このようなコレステロールの集積した膜領域がタイトジャンクションの形成に果たす役割を明らかにするために、Claudin null 細胞に野生型クローディンと、右図に示すような二種類の変異体を発現しました。一つは、ZO タンパク質と結合できないクローディン変異体 (DelYV)、もう一つは、パルミトイル化修飾部位である 4 つのシステイン残基をセリン残基に置換してコレステロールとの親和性を失わせた変異体(4S)です。

これまで、ZO タンパク質がクローディンの集積を促すと考えられてきましたが、予想外なことに DelYV 変異体は、野生型クローディンと同様にタイトジャンクション領域に集積し、タイトジャンクションストランドを形成します。これに対して、コレステロールとの親和性を失った 4S 変異体は、ZO タンパク質と結合する活性を残しているにもかかわらず、タイトジャンクションを形成することはできません。このため、本研究で明らかになった、「細胞接着部位に形成されるコレステロールに富むドメイン」が、タイトジャンクション形成に於いて中心的な役割を果たしていることが明らかになりました。



【池ノ内教授からひとこと】

タイトジャンクションの細胞膜領域にコレステロールが集積していることを見出した以前の研究をさらに推し進めて、細胞接着部位に形成されるコレステロールに富むベルト状の膜ドメインがタイトジャンクションの形成において中心的な役割を果たしていることを証明することができました。これらの基礎的な知見に基づいてタイトジャンクションのバリア機能を強化し、慢性炎症を予防、治療するための新たな方法論の開発に取り組みたいと考えています。

【謝辞】

本研究は、文部科学省 日本学術振興会 科学研究費（JP19H03227, JP21K19231, JP19K06640, JP20J10229）、科学技術振興機構 創発的研究若手挑戦事業(JPMJFR204L)、日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業ステップタイプ「AMED-FORCE」（画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明）等の支援を受けて行われました。

【論文情報】

掲載誌：Proceedings of the National Academy of Sciences USA

タイトル：Cholesterol-rich domain formation mediated by ZO proteins is essential for tight junction formation

著者名：Kenta Shigetomi, Yumiko Ono, Kenji Matsuzawa and Junichi Ikenouchi

D O I : 10.1073/pnas.2217561120

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 大学院理学研究院 教授 池ノ内 順一（イケノウチ ジュンイチ）

TEL：092-802-4292 FAX：092-802-4292

Mail：ikenouchi.junichi.033@m.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報室

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp



Kyushu U 111th Anniversary

VISION EXPO

「本学は今年 111 周年を迎えます」