

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		上皮管腔形成におけるタイトジャンクションと細胞膜ドメイン形成との共役機構			
研究テーマ (欧文) AZ		Roles of claudins and hedgehog signaling in epithelial lumen formation			
研究氏 代表者	カナ CC	姓) ヒエダ	名) ヨウキ	研究期間 B	2004 ~ 2006 年
	漢字 CB	檜枝	洋記	報告年度 YR	2006 年
	ローマ字 CZ	HIEDA	YOHKI	研究機関名	大阪大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		大阪大学大学院理学研究科生物科学専攻・助手			
<p>概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)</p> <p>上皮組織は管腔構造をしているが、その形成機構はよくわかっていない。腔に面した上皮細胞は明確な細胞極性を持っており、細胞膜の管腔側ドメイン(以下 AP ドメイン)とそれ以外のドメイン(以下、BL ドメイン)は異なる分子構成・機能を持っている。これらの膜ドメインはタイトジャンクション(以下、TJ)によって仕切られており、TJ の構造と機能に中心的な役割を果たしているのは膜タンパク質クローディンである。本研究では、上皮管腔形成を培養系で再現できるマウス唾液腺をモデル系として、クローディンおよびシグナル分子ヘッジホッグ(HH)の役割を解析した。</p> <p>マウス唾液腺の上皮管腔形成におけるクローディンの役割を探るために、クローディン阻害ペプチド(C-CPE)の存在下で唾液腺を培養した。処理唾液腺ではクローディンの発現および TJ 構造がほぼ完全に阻害され、管腔の拡大が著しく阻害されていた。ZO-1 など他の TJ 分子および AP ドメインの決定に必要な PATJ は正常に発現し、また、BL 膜ドメインへの膜タンパク質(E-cad、NaK-ATPase、NKCC1)の局在も正常であった。しかし、AP 膜ドメインへの膜タンパク質(AQP5、NHE3)の局在が阻害されていた。さらに、管腔内マトリックスの量が著しく減少していた。これらの結果は、クローディンは AP 膜ドメインの機能的分化と共役することによって管腔形成に関わっている可能性を示唆している。</p> <p>上皮管腔形成の制御に関わっている分子シグナル機構として HH シグナルに着目し、マウス唾液腺を HH ペプチドの存在下で培養した。処理唾液腺では上皮管腔形成が著しく促進されていた。腔に面した細胞ではクローディンを含む TJ 分子の局在が促進され、また、AP 膜ドメインおよび BL 膜ドメインへの膜タンパク質の局在も促進されていた。これらの結果は HH シグナルは細胞極性の確立および上皮管腔形成に対して促進的に作用することを示している。</p>					
キーワード FA	管腔形成	タイトジャンクション	細胞極性	ヘッジホッグ	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Hedgehog peptide promotes cell polarization and lumen formation in developing mouse submandibular gland							
	著者名 ^{GA}	A. Hashizume & Y. Hieda	雑誌名 ^{GC}	Biochemical and Biophysical Research Communications					
	ページ ^{GF}	996~1000	発行年 ^{GE}	2	0	0	6	巻号 ^{GD}	339
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}
 Epithelial tissues in most organs show tubular structures of polarized cells with defined apical or luminal, and basolateral plasma membrane domains. The tight junction (TJ) forms the structural barrier separating the two membrane domains and regulating solutes across cellular sheet, in which the claudin transmembrane proteins are directly involved. In vertebrate organs such as the submandibular salivary gland (SMG), epithelial tissues initially arise as solid cell masses with no lumens, which cells lack TJs. Subsequently, lumens form in the cell masses, with the de novo establishment of TJs and the apical and basolateral cell surfaces defined by the junctions. However, how TJ formation is coordinated with membrane biogenesis in and contribution to tubulogenesis is largely unknown. Here, we investigated assembly of TJ proteins and roles of claudins in lumen formation of the developing mouse SMG. Immunofluorescence microscopy revealed that TJ proteins sequentially assemble in the solid cell masses, with claudins last recruited before the formation of definite lumens. To investigate the role of claudins in lumen formation, we employed a *Clostridium perfringens* enterotoxin fragment (C-CPE), which specifically binds to and remove several claudin species from TJs. Incubation of the developing SMG with C-CPE caused downregulation of most claudins without affecting the expression of ZO-1 and occludin and blocked lumen formation in epithelium by interfering with apical surface separation of apposing cells. In addition, apical but not basolateral membrane proteins were mislocalized in C-CPE-treated glands. Furthermore, we found that hedgehog signaling promoted epithelial lumen formation together with the formation of claudin-bearing TJs and apical membrane biogenesis. These findings suggest that claudin-dependent apical membrane biogenesis participates in lumen formation during organogenesis and is positively regulated by hedgehog signaling.