

令和 6 年 5 月 13 日現在

機関番号：63905

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02523

研究課題名(和文)細胞間結合タイトジャンクションの形態形成メカニズムの解明

研究課題名(英文)The mechanism of the tight junction morphology formation

研究代表者

古瀬 幹夫(Furuse, Mikio)

生理学研究所・生体機能調節研究領域・教授

研究者番号：90281089

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：タイトジャンクション(TJ)の形成機構について、上皮細胞株MDCK細胞から5つのクローデイン遺伝子を欠損させて樹立したTJ欠失上皮細胞にクローデインを再発現させて解析した。その結果、クローデインのサブタイプには単独でTJを形成できるものと形成できないものがあること、ポア形成型が形成する荷電選択的チャネルはそのサブタイプ単独で形成され、他のサブタイプの関与を必要としないこと、TJ形成の位置決めには裏打ちタンパク質であるZO-1を必要としないことを明らかにした。さらに、TJの膜タンパク質クローデインとJAM-Aが、上皮細胞間接着複合体の恒常性に協奏的に寄与することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

タイトジャンクションが形成する細胞間隙の水溶性分子に対する透過バリアは、腸管バリア、皮膚バリア、血液脳関門といった私達の生存に必須な生体内バリアを形作っている。したがって、タイトジャンクションの形成機構について新しい知見を得た本研究は、きわめて基礎的であるが、基礎医学的に重要であるばかりでなく、タイトジャンクション形成の人為的コントロールにより医学応用を目指す研究にも重要な示唆を与える。

研究成果の概要(英文)：The mechanism of tight junction (TJ) formation was analyzed by re-expressing claudin in TJ-deficient epithelial cells, which were established by deleting five claudin genes from the epithelial cell line MDCK cells. The results revealed that many claudin subtypes can form TJs by themselves, while some cannot; that the charge-selective channels formed by the pore-forming claudin subtypes are formed by the subtype alone and do not require the involvement of other subtypes; and that ZO-1, a scaffold protein interacting with claudins, is not required for positioning of TJ formation. Furthermore, we found that the TJ membrane proteins claudin and JAM-A cooperatively contribute to the homeostasis of the epithelial cell-cell adhesion complex.

研究分野：細胞生物学

キーワード：上皮細胞 タイトジャンクション クローデイン 上皮バリア機能 細胞間接着

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

上皮は様々な器官を形成して多様な機能を担いつつ、各上皮に共通する本質的な役割として体の内外や体内の区画を仕切るバリアとしてはたらくことにより各区画に特有の液性環境を維持している。この上皮のバリア機能は、各器官の生理機能、恒常性維持、生体防御を支えており、その形成・制御機構の理解は生物学・医学の重要な課題の一つである。上皮が十分なバリア機能を発揮するためには、上皮細胞同士の隙間から物質が自由に漏れることを防ぐ必要がある。そこで、脊椎動物の上皮細胞はタイトジャンクション (TJ) とよばれる細胞間結合によって隣り合う細胞の膜を密着させ、細胞の隙間を塞ぐ透過バリアを構築している。

TJ は、電子顕微鏡で同定されて以来、細胞生物学と生理学の分野で研究が進められ、特に、機能単位を構成する接着分子クローディングファミリーの同定により研究が大きく発展した。その結果、個体における TJ の意義や関連する病態がクローディングの機能や動態から解釈されつつある。一方で、TJ が長らく形態学者の興味を惹いてきた理由の一つは、クローディングが作る機能単位がさらに高次のレベルで組織化され、機能的な細胞構造として組み上げられていることが、よりマクロな形態として見て取れることにある。細胞の構成分子の多くが明らかにされた現在、分子群が集積した結果機能的な形態をもつ構造が作られるメカニズムを理解することが細胞生物学における重要な課題となっているが、TJ に関してそのような知見はまだ断片的である。TJ の形態形成に関して特に興味を持たれるのは、TJ が上皮細胞間接着複合体において、細胞接着面の最も頂端側に細いベルトとして形成されること、また、細胞のタイプにより TJ の機能単位である TJ ストランドの形状や数が大きくことなることである。しかし、このような TJ の形成の形成メカニズムは不明である。

## 2. 研究の目的

本研究では、TJ がどのような仕組みによって組織化され、機能的な形態を構築できるのかを解明することを目的とした。具体的に着目したポイントは以下の通りである。

### (1) TJ がベルトとして局所的に形成される仕組み

TJ の機能単位は、接着分子クローディングが隣り合う細胞の膜を密着させつつ紐状に重合した TJ ストランドとよばれる構造である。この TJ ストランドがネットワークを形成し、一定幅のベルトとして細胞側膜の頂端で細胞を取り囲むことにより、はじめて TJ は細胞間隙の透過バリアとして機能できる。このような TJ のマクロな構築には、TJ に隣接する細胞間結合であるアドヘレンスジャンクション (AJ) や細胞極性といった上皮細胞の本質が密接に関連すると考えられており、実際にクローディングに結合する裏打ちタンパク質が必須であることが知られているが、TJ 形成の位置決めメカニズムの詳細についてはいまだ不明な点が多い。

### (2) TJ ストランドのパターンや数を規定する仕組み

細胞間隙の透過バリアとしての TJ の特性は各上皮の生理機能に応じて多様である。TJ の機能特性の多様性を規定するもう一つの重要な要因は、細胞種ごとの TJ ストランドの数の違いである。TJ ストランドのパターンも関係する可能性がある。一般に TJ ストランドの数が多ければバリアのはたらきも格段に強くなるはずであるが、各細胞が TJ ストランドの数やパターンを規定するメカニズムには不明な点が多い。

### (3) TJ を含む上皮細胞間接着複合体の連続性

我々は、イヌ腎臓に由来する典型的な培養上皮細胞である MDCK II 細胞からゲノム編集技術によりクローディング 1, 2, 3, 4, 7 の遺伝子を欠損させることで TJ を欠失した上皮細胞である Claudin quinKO 細胞 (挑戦的研究 (萌芽) 16K15226 の成果により樹立) を樹立した。この細胞から TJ の膜タンパク質 JAM-A をさらに欠失させたところ (Claudin/JAM-A 欠失細胞)、本来、上皮細胞では細胞周囲を連続的に取りまく ZO-1 の細胞間接着複合体における局在 (CJ 細胞の場合、アドヘレンスジャンクション) が部分的に不連続になることを見出していた (Otani et al. 2019)。アドヘレンスジャンクションは TJ 形成の前提となる細胞間結合であり、Claudin/JAM-A 欠失細胞の細胞間接着の不連続性のメカニズムを解明することはベルト状の TJ の形態の形成メカニズムの理解につながる。

## 3. 研究の方法

Claudin quinKO 細胞 (挑戦的研究 (萌芽) 16K15226 の成果により樹立) に、クローディング 1, 2, 3, 4, 7, 10a, 10b, およびカルボキシル末端の ZO-1 結合ドメインを欠失させて FLAG タグを結合させたクローディング 3 をそれぞれ安定的に再発現させた細胞を樹立した。これらの細胞における各クローディングサブタイプの発現は蛍光抗体法により確認した。TJ の形態は、これら細胞をトランスウェルフィルター上に最密の状態に培養し、固定後に凍結切断レプリカ法によ

り透過型電子顕微鏡で観察した。

クローディンを再発現させて TJ を再構成させた Claudin quinKO 細胞の上皮バリア機能は以下の方法で解析した。細胞をトランスウェルフィルター上に培養して、5 日後に経上皮電気抵抗を測定した。さらにフルオレセイン含む培地をトランスウェルの上側チャンバーに加えて、下側チャンバーへの透過を蛍光プレートリーダーで計測し、傍細胞経路における流量を算出した。また、ポア型クローディンのイオン透過における電荷選択性は、トランスウェルに培養した細胞をフィルターごと切り出して、Ussing Chamber によって解析した (共同研究)。

Claudin/JAM-A 欠失細胞における細胞間接着複合体の不連続性のメカニズムを知るために、Claudin/JAM-A 欠失細胞とコントロールの MDCK II 細胞に、GFP を結合させた ZO-1 を外来的に安定発現させた細胞を取得して、カバーガラス上に培養し、タイムラプス蛍光イメージングを行った。さらに、Claudin/JAM-A 欠失細胞から、TJ のもう一つの膜タンパク質である CAR を欠失させた細胞を樹立して、ZO-1 の分布を観察した。さらに、MDCK II 細胞、Claudins/JAM-A 欠失細胞、Claudins/JAM-A/CAR 欠失細胞に、N 末端に HA-tag, C 末端に FLAG-tag を結合した ZO-1 を導入し、これを安定的に発現する細胞を取得して、HA-tag と FLAG-tag の蛍光抗体法による染色と STED 超解像顕微鏡による観察により細胞膜直下の ZO-1 分子の配向を観察した。

#### 4. 研究成果

##### (1) Claudin quinKO 細胞を用いて再構築した単独クローディンで形成される TJ の機能解析

Claudin quinKO 細胞は、イヌ腎臓由来 MDCK II 細胞から、内在的に発現するクローディン 1, 2, 3, 4, 7 の遺伝子を欠損させることにより樹立された TJ 欠失上皮細胞株である。Claudin quinKO 細胞に、これらクローディンを単独で戻し発現させて蛍光抗体法により確認したところ、いずれのクローディンも単独で細胞間接着部位に濃縮した (図 1A)。これら細胞を凍結切断レプリカ法により電子顕微鏡観察したところ、全ての細胞で TJ に特徴的な構造である TJ ストランドが形成されていることが明らかになった (図 1B)。それぞれの細胞の上皮のバリア機能と透過性を評価するために、経上皮電気抵抗 (TER) を測定したところ、クローディン 2 発現細胞を除き、十分な電気抵抗の上昇が見られた (図 1C)。次に分子量 332 のフルオレセインをトレーサーとして傍細胞流量を測定したところ、クローディン 2 発現細胞も含めて全てのクローディン発現細胞でフルオレセインの透過が顕著に低下した (図 1D)。以上のデータは、Claudin quinKO 細胞の樹立時に MDCK II 細胞において欠損させた 5 つのクローディンの全てが単独で TJ を形成できることを示しており、Claudin quinKO 細胞における個々のクローディンサブタイプによる TJ の再構成の実験系が有効であることを示す。興味深いことに、凍結切断レプリカ法で観察される TJ ストランドの形状はクローディンのサブタイプごとに異なり、クローディン 3 は曲率が高い曲線を描

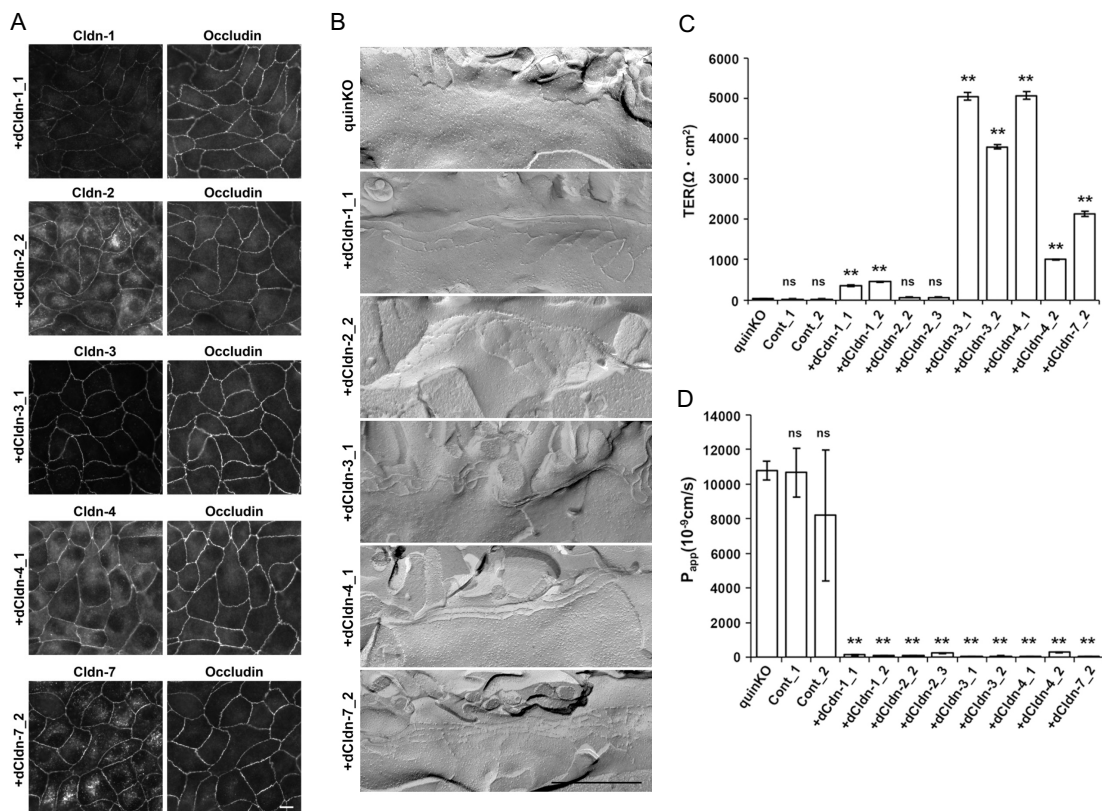


図 1. (A) Claudin quinKO 細胞にイヌクローディン 1, 2, 3, 4, 7 (dClaudin) をそれぞれ安定的に発現させた細胞における各クローディンとオククルディンの蛍光抗体法による二重染色像。スケールバー: 10 μm (B) Claudin quinKO 細胞および(A)の各クローディンを発現する細胞の凍結切断レプリカ法による TJ の電子顕微鏡像。スケールバー: 500 nm. (C) Claudin quinKO 細胞および(A)の各クローディンを発現する細胞の経上皮電気抵抗 (TER). (D) Claudin quinKO 細胞および(A)の各クローディンを発現する細胞のフルオレセインの傍細胞流量

くが、クローディン 4, 7 は直線状であり、クローディンのサブタイプが TJ の形態に影響することが示唆された (図 1B)。

この実験系を用いて、ポア形成型クローディンすなわち TJ に電解質が透過するチャネルを形成するクローディンのサブタイプとして知られるクローディン 2, 10a, 10b, 15 をそれぞれ単独で発現する細胞を樹立したところ、いずれの細胞もフルオレセインの傍細胞流量は減少したが、TER は低値であった。次に拡散電位を測定して TJ における荷電選択性を解析した結果、クローディン 2, 10b, 15 発現細胞は陽イオン選択的、クローディン 10a は陰イオン選択的であり、先行研究の知見と一致した。これらの結果から、これらのポア形成型クローディンが、他のクローディンとの相互作用を必要とせず、それぞれ単独で荷電選択的なチャネルを形成することができることが初めて示された。一方、Claudin quinKO 細胞には相当量のクローディン 12, 16 が発現しているが、これらクローディンは Claudin quinKO 細胞に強制発現させても TJ を形成できなかったことから、上皮細胞において単独で TJ を形成できないクローディンがあることが示された (図 2)。

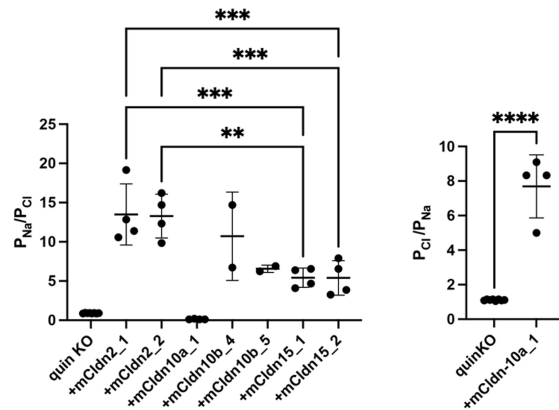


図2. ポア形成型マウスクローディンサブタイプ(mCldn)を安定的に発現させたClaudin quinKO細胞における拡散電位の測定値から算出したナトリウムイオン透過性と塩素イオン透過性の比。

## (2) TJ 形成の位置決めにおけるクローディンと ZO-1 の相互作用の意義

Claudin quinKO 細胞はクローディンの機能解析にも使用できる。クローディン 3 およびその C 末端の ZO-1 結合ドメインを欠失させた変異体を Claudin quinKO 細胞に発現させて、TJ 形成および上皮バリア機能を解析した。その結果、ZO-1 結合ドメインを欠くクローディンも細胞間接着の最も頂端側に TJ を形成できることがわかった (図 3)。従来、クローディンによる TJ 形成の位置は裏打ちタンパク質 ZO-1 が決定し、ZO-1 と相互作用するクローディンがその位置にリクルートされると考えられてきたが、この通説にはあてはまらない機構が存在することが示唆された。

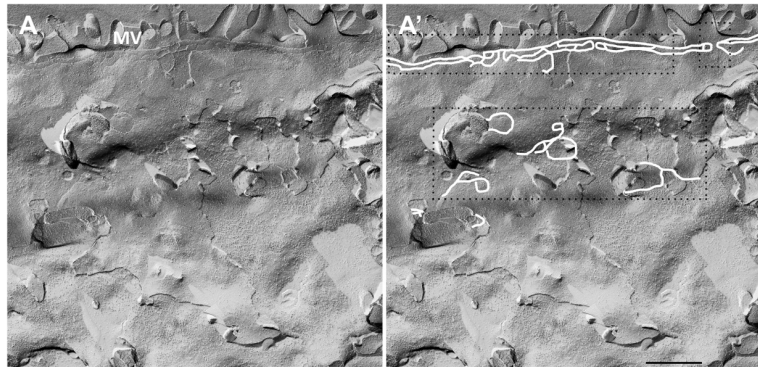


図3. C末端のZO-1結合ドメインを欠失させたマウスクローディン3を安定的に発現するClaudin quinKO細胞に形成されたTJの凍結切断レプリカ法による観察。Aはオリジナル写真で、A'はTJストランドを白線で表示している。微絨毛(MV)がある頂端側にベルト状にTJストランドが形成されているが、これに加えてラテラル面にも断片的にTJストランドが観察される。スケールバー: 200 nm。

一方、C末端のZO-1結合ドメインを欠失させたクローディン 3 変異体が Claudin quinKO 細胞に形成する TJ は、一部に不連続性な部分があること、細胞ラテラル面にも TJ ストランドの断片が見られることなど、野生型クローディン 3 には見られない異常も観察されており、TJ 形成におけるクローディンと ZO-1 の結合の重要性が示唆された。

## (3) 上皮細胞間接着複合体のベルト状形態の維持における TJ 膜タンパク質群の役割

私たちは、典型的な培養上皮細胞として知られるイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞からタイトジャンクション (TJ) の膜タンパク質クローディンファミリー5 種の遺伝子を欠失させた Claudin quinKO 細胞において、さらに TJ の膜タンパク質 JAM-A の遺伝子を同時に欠損させると、この細胞 (Claudin/JAM-A KO 細胞) では、細胞接着部位の頂端付近にベルト状に存在する普遍的な細胞間接着複合体が部分的に破断することを見出していた。この現象の解明はタイトジャンクション形成のみならず、上皮細胞間接着複合体が細胞周囲を取り巻くベルトとして形成されるメカニズムの理解にも寄与すると考えられることから、Claudin/JAM-A KO 細胞の特性を詳細に解析した。ZO-1-GFP を接着複合体のマーカーとして安定的に導入した CJ 細胞のタイムラプスイメージングにより、Claudins/JAM-A KO 細胞の細胞間接着の破断は細胞の伸展や分裂に伴って生じ、自然に修復されたことから、力学的ストレスが細胞間接着複合体の破断を引き起こしていることが示唆された (図 4)。

さらに、Claudins/JAM-A KO 細胞にクローディン 1 と JAM-A の全長分子あるいはこれらの細

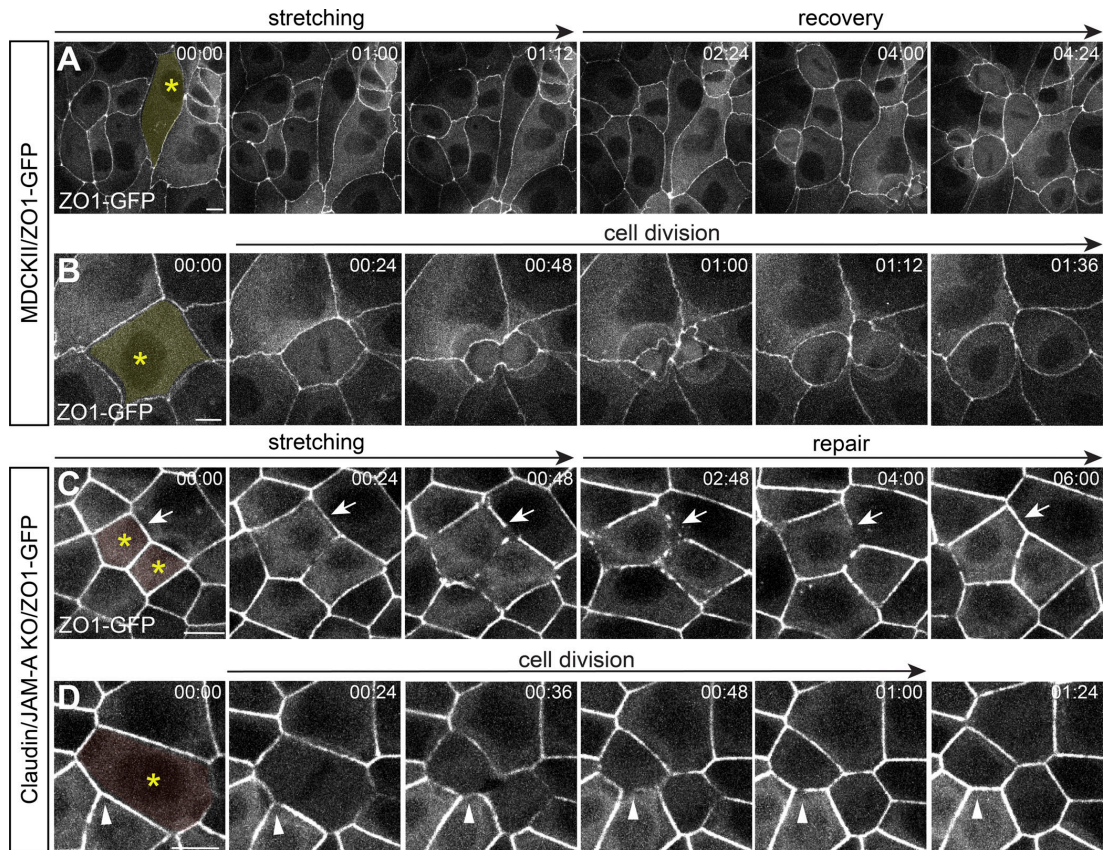


図4. MDCKII細胞(A,B)およびClaudin/JAM-A欠失細胞(C,D)に安定的に発現させたZO-1-GFPの蛍光タイムラプスイメージング(時間:分). A,Cは細胞伸長時、B,Dは細胞分裂時。MDCKII細胞では細胞の形態変化にかかわらずZO-1-GFPは連続して存在するが、Claudin/JAM-A欠失細胞では、細胞伸長時あるいは細胞分裂時にZO-1-GFPの線状の分布が一時的に消失し、その後回復する。

胞間相互作用欠失変異体やZO-1結合変異体を安定的にClaudins/JAM-A KO細胞に導入して観察した結果、クローディン・JAM-Aによる細胞間接着の安定化には細胞間での相互作用とZO-1との連結の両方が必要であった。

超解像顕微鏡を用いてZO-1の分子構造を解析した結果、正常細胞では開いた構造をとるZO-1が、クローディン・JAM-A欠損細胞ではより閉じた構造をとることが示唆された。さらに、Claudin/JAM-A KO細胞からさらにTJの膜タンパク質CARを欠失させると、細胞間接着の破断が増大し、MDCK II細胞やClaudin/JAM-A KO細胞で観察された、細胞膜にN末端、細胞質側にC末端を向けたZO-1の配向が失われた。これらの結果から、TJの膜タンパク質であるクローディン、JAM-A、CARは、協調的に裏打ちタンパク質ZO-1の分子構造や配向を制御することにより、力学的ストレスに対する上皮細胞間接着の安定性に寄与することが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tholmann S, Seebach J, Otani T, Florin L, Schnittler H, Gerke V, Furuse M, Ebnet K.	4. 巻 79
2. 論文標題 JAM-A interacts with $\alpha 3 \beta 1$ integrin and tetraspanins CD151 and CD9 to regulate collective cell migration of polarized epithelial cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Mol Life Sci.	6. 最初と最後の頁 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00018-022-04140-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Ciesielski HM, Nishida H, Takano T, Fukuhara A, Otani T, Ikegawa Y, Okada M, Nishimura T, Furuse M, Yoo SK.	4. 巻 20
2. 論文標題 Ereboosis, a new cell death mechanism during homeostatic turnover of gut enterocytes.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS Biol.	6. 最初と最後の頁 e3001586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pbio.3001586.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Fujiwara S, Nguyen TP, Furuse K, Fukazawa Y, Otani T, Furuse M.	4. 巻 1516
2. 論文標題 Tight junction formation by a claudin mutant lacking the COOH-terminal PDZ domain-binding motif.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ann. NY Acad Sci.	6. 最初と最後の頁 85-94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nyas.14881	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Gonschior H, Schmied C, Eva Van der Veen R, Eichhorst J, Himmerkus N, Piontek J, Gunzel D, Bleich M, Furuse M, Haucke V, Lehmann M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Nanoscale segregation of channel and barrier claudins enables paracellular ion flux.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 4985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-32533-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Haas AJ, Zihni C, Krug SM, Maraspini R, Otani T, Furuse M, Honigmann A, Balda MS, Matter M.	4. 巻 11
2. 論文標題 ZO-1 guides tight junction assembly and epithelial morphogenesis via cytoskeletal tension-dependent and -independent functions.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 3775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11233775	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Higashi T, Saito AC, Fukazawa Y, Furuse M, Higashi AY, Ono M, Chiba H.	4. 巻 222
2. 論文標題 EpCAM proteolysis and release of complexed claudin-7 repair and maintain the tight junction barrier.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Cell Biol.	6. 最初と最後の頁 e202204079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.202204079.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Jonusaite S, Oulhen N, Izumi Y, Furuse M, Yamamoto T, Sakamoto N, Wessel G, Heyland A.	4. 巻 495
2. 論文標題 Identification of the genes encoding candidate septate junction components expressed during early development of the sea urchin, Strongylocentrotus purpuratus, and evidence of a role for Mesh in the formation of the gut barrier.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Dev Biol	6. 最初と最後の頁 21-34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2022.12.007.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sugawara Taichi, Furuse Kyoko, Otani Tetsuhisa, Wakayama Tomohiko, Furuse Mikio	4. 巻 220
2. 論文標題 Angulin-1 seals tricellular contacts independently of tricellulin and claudins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 e202005062
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.202005062	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Higashi Atsuko Y., Higashi Tomohito, Furuse Kyoko, Ozeki Kana, Furuse Mikio, Chiba Hideki	4. 巻 11
2. 論文標題 Claudin-9 constitutes tight junctions of folliculo-stellate cells in the anterior pituitary gland	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21642
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-01004-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saito Akira C., Higashi Tomohito, Fukazawa Yugo, Otani Tetsuhisa, Tauchi Masashi, Higashi Atsuko Y., Furuse Mikio, Chiba Hideki	4. 巻 32
2. 論文標題 Occludin and tricellulin facilitate formation of anastomosing tight-junction strand network to improve barrier function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Biology of the Cell	6. 最初と最後の頁 722 ~ 738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1091/mbc.E20-07-0464	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Baier Felix Alexander, Sanchez-Taltavull Daniel, Yarahmadov Tural, Castella Cristina Gomez, Jebbawi Fadi, Keogh Adrian, Tombolini Riccardo, Odriozola Adolfo, Dias Mariana Castro, Deutsch Urban, Furuse Mikio, Engelhardt Britta, Zuber Benoit, Odermatt Alex, Candinas Daniel, Stroka Deborah	4. 巻 12
2. 論文標題 Loss of Claudin-3 Impairs Hepatic Metabolism, Biliary Barrier Function, and Cell Proliferation in the Murine Liver	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 745 ~ 767
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2021.04.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Furuse Mikio, Nakatsu Daiki, Hempstock Wendy, Sugioka Shiori, Ishizuka Noriko, Furuse Kyoko, Sugawara Taichi, Fukazawa Yugo, Hayashi Hisayoshi	4. 巻 48
2. 論文標題 Reconstitution of functional tight junctions with individual claudin subtypes in epithelial cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Structure and Function	6. 最初と最後の頁 1 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1247/csf.22068	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



1. 著者名 Miyazaki Shintaro, Otani Tetsuhisa, Sugihara Kei, Fujimori Toshihiko, Furuse Mikio, Miura Takashi	4. 巻 26
2. 論文標題 Mechanism of interdigitation formation at apical boundary of MDCK cell	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 106594 ~ 106594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2023.106594	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nguyen Thanh Phuong, Otani Tetsuhisa, Tsutsumi Motosuke, Kinoshita Noriyuki, Fujiwara Sachiko, Nemoto Tomomi, Fujimori Toshihiko, Furuse Mikio	4. 巻 223
2. 論文標題 Tight junction membrane proteins regulate the mechanical resistance of the apical junctional complex	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 e202307104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.202307104	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計6件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 菅原太一, 若山友彦, 古瀬幹夫
2. 発表標題 トリセルラータイトジャンクションの膜タンパク質アンギュリン-1によるタイトジャンクション形成の制御
3. 学会等名 第74回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤原佐知子, 天野剛志, 廣明秀一, 古瀬幹夫
2. 発表標題 立体構造に基づく点変異導入を利用したタイトジャンクションタンパク質ZO-1の機能解析
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Thanh Phuong Nguyen, Tetsuhisa Otani, Mikio Furuse
2. 発表標題 The roles of claudins and JAM-A in providing tight junction-dependent mechanical resistance.
3. 学会等名 第74回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mikio Furuse
2. 発表標題 Tricellular junctions
3. 学会等名 Gordon Research Conference Cell contact and adhesion (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mikio Furuse
2. 発表標題 Regulation of bicellular tight junctions by angulin-1
3. 学会等名 Tight Junctions: from Structure and Development to Therapeutics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 古瀬幹夫
2. 発表標題 3細胞結合部位をシールする分子機構
3. 学会等名 日本薬学会第144年会シンポジウム[上皮バリアの分子基盤を標的とした創薬研究の最前線] (招待講演)
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

生理学研究所細胞構造研究部門  
<http://www.nips.ac.jp/dcs/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	菅原 太一  (Sugawara Taichi)  (30758412)	熊本大学・大学院先導機構・助教    (17401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
ドイツ	Leibniz-Forschungsinstitut	Kiel University	Charite	他1機関
英国	University College London			
スイス	University of Bern			