

研究題目：バリアーの分子生物学的研究：クローディン遺伝子群の解析
Molecular biology of the barrier mechanism : Analysis of the claudin gene family

月田 承一郎 (京都大学大学院医学研究科 教授)
(1953年7月7日生 50才)

1978年 東京大学医学部医学科卒業
1982年 東京大学大学院医学系研究科博士課程修了
1982年 東京大学医学部講師
1986年 東京都臨床医学総合研究所室長
1990年 岡崎国立共同研究機構・生理学研究所教授
1993年 京都大学医学部教授(併任)
1995年 京都大学大学院医学研究科教授

業績の概要

月田博士は、これまで細胞生物学、特に細胞接着の分野で顕著な業績を挙げてきたが、近年のクローディン遺伝子群の発見に代表されるタイトジャンクション(TJ)に関する研究の成果は特筆に値するものがある。TJは特殊に分化した細胞間接着装置であり、多細胞生物の生存にとって必須の構造である。そこでは、上皮や内皮細胞間の物質の漏れを防止するために、隣合う細胞の細胞膜がその間の距離がゼロにまで近づけられている。しかし、TJで働く接着分子の同定は遅れており、TJが関わる種々の正常生理機能や病態の分子機構を考える上で大きな障害となってきた。

月田博士らは、肝臓からジャンクション分画を単離するという独特の方法を開発・発展させ、この難問に正面から取り組み、最終的に「クローディン」(claudin)と名付けたTJで機能する接着分子を発見した。クローディンは細胞膜の中で線状に重合するユニークな接着分子で、大きな遺伝子ファミリーを形成しており、ヒトやマウスで24種類のクローディンの存在が確認された。博士らの一連の研究により、クローディンが多細胞生物におけるバリアーを担う中心的な接着分子であることが次々と示され、また、最近の興味深いクローディンノックアウトマウスの解析により、個体レベルでのバリアーの分子生物学的研究が急速に進みつつある。これだけの大きな分野が、ほぼ月田博士の研究室の独力で切り開かれたことは驚きに値する。このクローディン遺伝子群の発見とそれに続く一連の斬新な研究は、細胞生物学分野での真の意味でのブレークスルーとして広く国際的に認知され、教科書的な事実として捉えられている。

以上のように、月田博士らの研究は、きわめて基礎的な興味から出発しているにもかかわらず、その成果は医学の分野で大きなインパクトを与えつつある。このバリアーの分子生物学のさらなる発展は、種々の病態の分子レベルでの理解だけでなく、新しい診断法や治療法の開発にもつながっていくであろう。

参考論文

1. Asano,A., Asano,K., Sasaki,H., Furuse,M. and Tsukita,Sh.: Claudins in *Caenorhabditis elegans*: their distribution and barrier function in the epithelium, *Curr. Biol.* 13:1042-1046, 2003.
2. Nitta,T., Hata,M., Gotoh,S., Seo,Y., Sasaki,H., Hashimoto,N., Furuse,M. and Tsukita,Sh.: Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice, *J.Cell Biol.* 161:653-660, 2003.
3. Sasaki,H., Matsui,C., Furuse,K., Mimori-Kiyosue,Y., Furuse,M. and Tsukita,Sh.: Dynamic behavior of paired claudin strands within apposing plasma membranes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 199:3971-3976, 2003.
4. Furuse,M., Hata,M., Furuse,K., Yoshida,Y., Haratake,A., Sugitani,Y., Noda,T., Kubo,A. and Tsukita,Sh.: Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: A lesson from claudin-1-deficient mice. *J.Cell Biol.* 156:1099-1111, 2002.
5. Tsukita,Sh., Furuse,M. and Itoh,M.: Multi-functional strands in tight junctions. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 2:285-293, 2001.
6. Morita,K., Furuse,M., Fujimoto,K., and Tsukita,Sh.: Claudin multigene family encoding four-transmembrane domain protein components of tight junction strands. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 96:511-516, 1999.
7. Furuse,M., Sasaki,H., Fujimoto,K., and Tsukita,Sh.: A single gene product, claudin-1 or -2, reconstitutes tight junction strands and recruits occludin in fibroblasts. *J. Cell Biol.* 143:391-401, 1998.
8. Furuse,M., Fujita,K., Hiiragi,T., Fujimoto,K., and Tsukita,Sh.: Claudin-1 and -2: Novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *J. Cell Biol.* 141:1539-1550, 1998.
9. Nagafuchi,A., Takeichi,M. and Tsukita,Sh.: The 102kd cadherin-associated protein: Similarity to vinculin and post-transcriptional regulation of expression. *Cell* 65:1-20, 1991.
10. Tsukita,Sh. and Tsukita,Sa.: Isolation of cell-to-cell adherens junction from rat liver. *J. Cell Biol.* 108:31-41, 1989