

【領域番号】 3303

【領域略称名】 上皮管腔組織形成

【領域代表者（所属）】 菊池章（大阪大学・医学系研究科/医学部・教授）

①概要(どのような点が「我が国の学術水準の向上強化につながる新たな研究領域」であるか)

生体は、上皮組織、支持組織（骨や軟骨、血管組織を含む）、筋組織、神経組織から成り立つ。上皮組織の中でも、上皮管腔組織は肺や肝臓、腎臓などの器官構築のための必須の構造である。組織幹細胞が上皮細胞へ分化し、上皮細胞から上皮シートや上皮組織原基を経て、上皮管腔組織は形成され、その構造が維持される（図1）。一方、上皮管腔組織の形成・維持過程が破綻すると、器官の無形成や低形成などの奇形や癌を含む種々の疾患に至ることが明らかになっている。

しかし、個々の細胞の分子レベルでの理解が大きく進む一方で、上述した細胞集団からなる組織の形成と維持の分子・細胞レベルでの理解は大きく立ち遅れている。細胞と組織との間に横たわるこの未知の領域の解明は生体と疾患の理解に必須であり、そのためには新たな統合的な研究戦略が必要となる。本領域では、上皮管腔組織の形成・維持と破綻の分子機構を解明するために、幹細胞生物学、生化学、細胞生物学、発生生物学、腫瘍生物学等の異なる分野の研究者が有機的連携

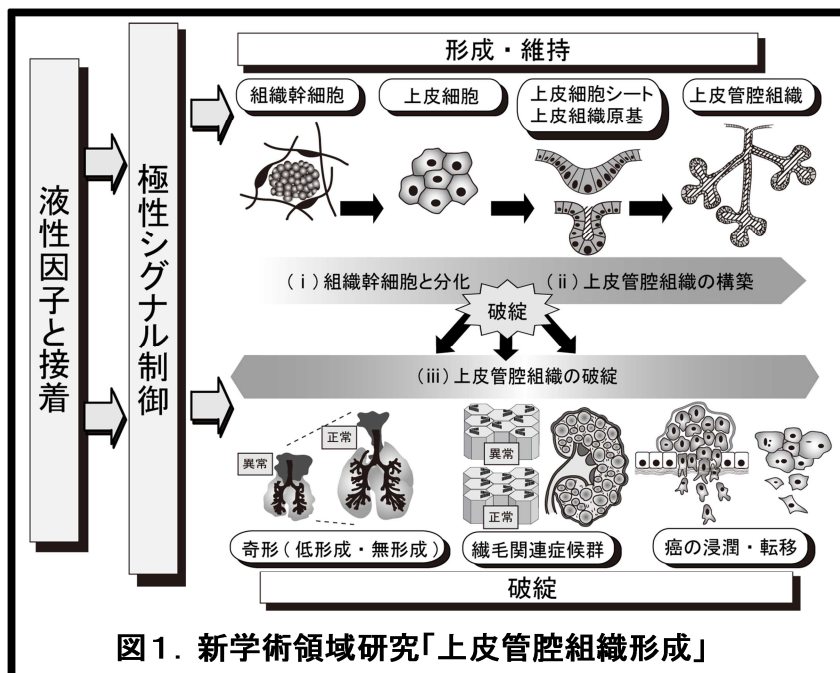


図1. 新学術領域研究「上皮管腔組織形成」

を図ることによって、細胞と組織の間に存在する未解決の問題を明らかにすることを目指す。この分子機構を明らかにすることは、肺や胃腸管、内外分泌器官、乳房、肝臓、腎臓などの器官形成の理解に必須であるとともに、その破綻に伴う種々の病態の解明にも有用である。

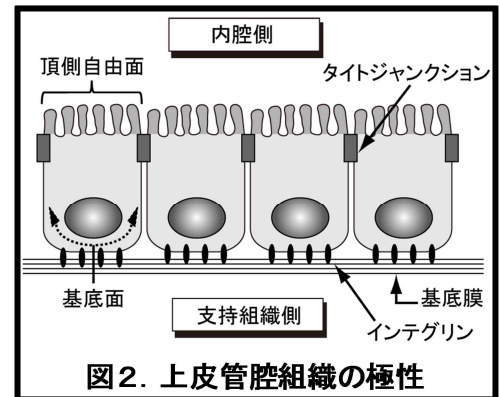
本領域研究における計画研究代表者は、幹細胞分離法、幹細胞機能解析法、3次元培養法、イメージング解析法などの優れた技術を有しており、組織幹細胞から上皮細胞への分化を経て、上皮細胞シートや上皮組織原基から分岐構造を伴った管腔組織を形成する過程を統合的に解析することが可能である。これらの研究グループに加えて、上皮管腔組織の破綻に伴う疾患を解析する計画研究者が参画することにより、形成・維持と破綻の両面から、上皮管腔組織を理解できる。さらに、公募研究者として、種々の器官の管腔組織形成に関する研究や上皮管腔形成における3次元培養下の可視化やオルガノイド培養の新技术を開発する研究を採択することで、領域研究を補強する体制を構築する。この種の連携研究グループを立ち上げることは世界的にも未だ例が見当たらず、我が国の学術研究の発展・強化のために必要不可欠である。

個別の細胞機能制御の分子機構の詳細が明らかになる中、細胞から如何にして組織が形成されるかを解明することは大きな課題である。神経組織や血管組織の構築を理解するための研究は既に始められているが、様々な器官において重要な上皮管腔組織に焦点をあてた連携研究は未だ認められない。上皮組織の普遍性を考えると、本領域の発展は他の組織形成の理解へ貢献すると期待される。将来の再生医療は、上皮管腔組織の形成・維持の分子機構の理解の上に行われることが望まれ、また、悪性腫瘍の発生

母地の 80~90%が上皮組織であることを考えると、本領域を発展させることにより、我が国において広く生命科学・医学の関連領域研究を推進・強化することができる。

②研究の学術的背景と目的

上皮管腔構造は、物質を輸送するために、内腔面から物質が漏れないような壁で構築されることが基本的なデザインである。上皮管腔組織の形態は、器官ごとに壁の厚さ（細胞の形と層数）、直径や長さ、分岐の数が多様であり、その複雑さから解剖学的・組織学的解析の域を超えることが困難であった。しかし、最近の生命科学の諸領域の発展により、上皮管腔組織の形成・維持と破綻の分子機構を細胞レベルで理解することがようやく可能となってきた。上皮管腔構造は器官ごとに大きさや形態が多様であるが、細胞内外のシグナルが細胞を時空間的に制御することにより、極性化した上皮細胞が連結し、内腔側と支持組織側を区画する共通の形状をとる。このことから、上皮管腔組織を細胞の極性化の視点から見据えることができる。これまで上皮管腔組織の形成については、唾液腺や気管支、乳腺、尿管などについて主



として発生生物学的な視点から個別に研究が行われてきた。管腔を形成することは個体において、組織幹細胞から分化した上皮シートや上皮組織原基を経て、内腔側と支持組織側を分けたチューブ状の構造を形作ることを意味する。そのために、上皮には頂側自由面（内腔側）と基底膜に接する基底面（支持組織側）が構築されるが、この極性形成が上皮細胞の際立った特徴である（図2）。極性形成には、基底膜タンパク質が基底面に存在するインテグリンを介してシグナルを送り、その反対側に頂側自由面を形成する。この際に頂側自由面と基底面を分ける極性分子が重要な役割を担っている。すなわち、細胞の極性化は、種々の液性因子や接着によるシグナルが極性タンパク質などを必要な場所に輸送することで決定される。また、上皮細胞は極性化しながら増殖することにより管腔を形成するものであり、その増殖因子の実態も明らかになってきた。一方、これらの形成過程において、極性化を伴った管腔構造が形成されない場合や、形成後に極性の破綻により管腔構造が維持されない場合には、種々の奇形や癌などの疾患がもたらされると考えられる。このような上皮管腔組織形成に関する研究は、細胞集団としての組織形成に関する研究として徐々に活発化してきている。

このような状況下、シグナル伝達や細胞接着の分野における細胞生物学的、生化学的解析では、我が国に大きな蓄積がある。領域代表者の菊池はこれまで一貫して細胞内外のシグナル伝達機構による細胞の増殖、分化、運動の制御機構とその異常による細胞癌化の分子機構に関する研究を行ってきた。一つ一つの細胞の振る舞いを分子レベルで明らかにしていくことが生命（個体）の理解に貢献するが、細胞からの組織化を理解するためにこれだけでは不十分であることを認識していた。また、他の分野の考え方や新規の技術を導入することにより、細胞からの組織化の分子基盤の確立を具現化したいと考えていた。特に、学術の進歩には新規の実験技術の開発が不可欠であることから、新たな器官培養法やイメージング技術等の導入が必要であると感じていた。神経系、血管系とともに上皮系は管腔構造を形成する生体のネットワークシステムである。しかし、神経系と血管系の組織構築に関する研究に比較して、上皮管腔組織の構築に関する総合的な研究は我が国においてこれまでほとんどなされてこなかった。そこで、上皮管腔組織を構築する分子基盤を明らかにするための研究体制を作り、本研究領域を推進したいと考えるに至った。本領域では、これまでに個別の研究、あるいは器官別の研究で培ってきた実績を共有化し、有機的な連携を行うことにより、上皮管腔組織の形成・維持と破綻の分子基盤を確立することを目的としている。