

上皮細胞間バリアを構築するクローディンの遺伝子変異による病態の解析



医学部薬理学講座・先端総合研究機構(兼任) 准教授

田村 淳

TAMURA, Atsushi

バイオ

URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.d55a64ec45e3759f.html>

板橋キャンパス

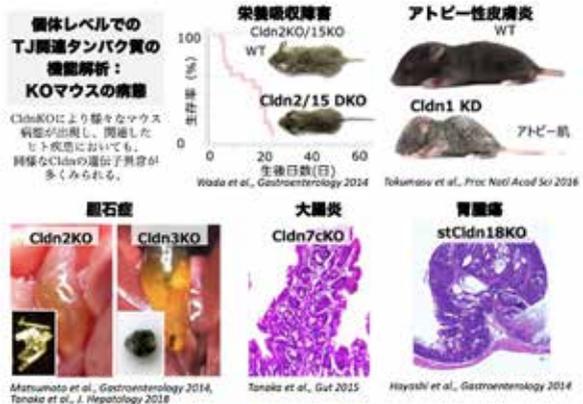
キーワード：タイトジャンクション、クローディン、細胞間バリア、バリア病

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を
SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

研究の概要

上皮細胞は互いに側面で接着をして上皮細胞シートを構成し、細胞間接着面の最アピカル側にタイトジャンクション(TJ)が構成されると細胞間バリアが成立して、上皮細胞シート全体が上皮バリアとしての機能を発揮する。私どもは、TJの細胞間バリア機能に欠かせないクローディン(Cldn)分子について、27種類のサブタイプで構成されるCldnファミリーを同定し、各々のクローディンが多様な機能を発揮することについて、各CldnKOマウスの解析で明らかにしてきた。その結果、CldnKOにより様々なマウス病態が出現し、関連したヒト疾患においても、同様なCldnの遺伝子異常がみられることが多いことを見出しており、治療戦略対象としてのクローディンの役割が注目される。これまで、マウスやヒトのクローディン遺伝子変異と関連する病態として、栄養吸収不全(Cldn15&Cldn2)、腸管炎症(Cldn2)、潰瘍性大腸炎(Cldn7)、胃癌(Cldn18)、アトピー性皮膚炎(Cldn1)などが、注目されている。

例えば、栄養吸収不全や肝胆石症などにおいては、クローディンの役割として、TJを介してイオンを上皮バリアを横切って移動させるいわば細胞間チャンネルとしてのCldn2や15の役割が注目され、大腸炎や胃癌においては、細胞間バリアとして、ものの動きを遮断するCldn7や18の役割が注目される。細胞間バリアが遮る対象については特異的な面があり、アトピー性皮膚炎では、水分に対して特に細胞間バリア機能を強く保つCldn1の役割が注目される。



バイオ

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

Cldn18の抗体による抗がん剤開発が現実化しており、Cldnをターゲットにして、様々な医療展開の可能性がある。

知的財産・論文・学会発表など

- Ozono et al. 2021. Daple deficiency causes hearing loss in adult mice by inducing defects in cochlear stereocilia and apical microtubules. *Sci Rep.* 11: 20224.
- Suzuki et al. 2019. Deficiency of stomach-type claudin-18 in mice induces gastric tumor formation independent of *H. pylori* infection. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 8: 119-142.
- Nakamura et al. 2019. Morphologic determinant of tight junctions revealed by claudin-3 structures. *Nat Commun.* 10: 816.

衛生害虫のオートサンプリングマシンの開発とサーベイランス



理工学部・情報電子工学科 特任教授

蓮田 裕一 HASUDA, Yuichi

URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.cf7682d194688307.html>

バイオ

宇都宮キャンパス

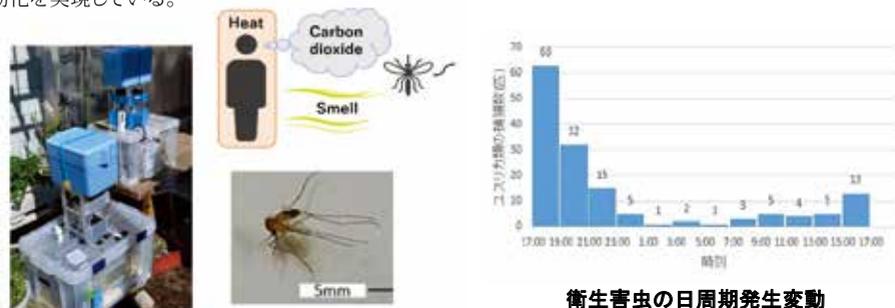
キーワード：ヒトスジシマカ、電子制御、サーベイランス、衛生害虫

SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

研究の概要

蚊やハエなどの衛生害虫は、感染症を媒介することで知られており、全世界で年間約 70 万人以上が蚊によって亡くなっている。日本でも 2014 年 8 月に、代々木公園で発生したデング熱が急速に広まり、全国で 160 人がデング熱に感染する事例が発生している。デングウイルスを媒介するヒトスジシマカの分布が温暖化に伴い拡大しつつあり、全国で毎年、蚊のサーベイランスが行われている。しかし、調査にはヒト囷法が広く利用されており、研究者が感染する危険性が伴う上、連続した調査が課せられるなど、負担が大きい。自動で時間別にサンプリング可能な装置はほとんど開発されておらず、調査の無人化・自動化が強く要望されている。

本研究では時間別に採集可能なオートサンプリングマシンを開発し、衛生害虫のサーベイランスの無人化・自動化を実現している。



炭酸ガス誘引型サンプリングマシン

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

開発したオートサンプリングマシンを用いて衛生害虫のサーベイランスを実践している。住宅地でのサンプリング実験ではヒトスジシマカやイエカ類を誘引捕獲しており、河川敷ではユスリカ類やトビケラ類、蛾が多く誘引捕獲することができている。

国や地方自治体が全国で展開している衛生害虫のオートサンプリングを円滑に行えるように同マシンを改良している。さらに、衛生害虫のサーベイランスにおける研究者の負担軽減を図りたい。

知的財産・論文・学会発表など

国際会議発表（最近の研究成果）

1. Yuki ARAI, Shunta ARAMAKI and Yuichi HASUDA, Some Factors influencing the drift rates of mayfly larvae in the artificial stream, International Forum Agriculture, Biology, and Life Science 2018, March 180-190, 2018.
2. Daichi TAKAHASHI and Yuichi HASUDA, Development of Automatic sampling machine for mosquito surveillance, The International Conference on Technology Education 2021, 105-113, 2021

植物切断組織の癒合を制御する分子機構の解明



工学部・バイオサイエンス学科 教授
朝比奈 雅志 ASAHINA, Masashi

バイオ

URL : https://www.teikyo-u.ac.jp/faculties/science_tech/labo/bio_science_asahina

宇都宮キャンパス

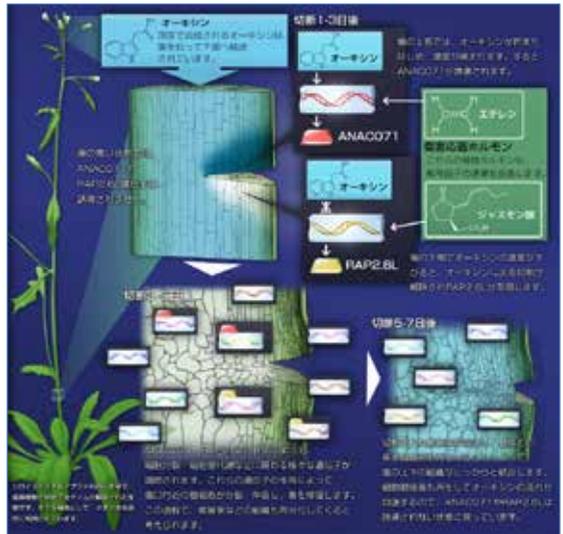
キーワード：植物ホルモン、組織癒合、接ぎ木、時空間的解析、シロイヌナズナ

研究の概要

植物は様々な外環境の影響を絶えず受ける中で、その発生や機能を変化させ、環境に適応している。茎が部分的に切断されると、切断された組織は細胞分裂を再開して失われた組織を分化させ、元の組織同士を癒合させることで個体機能が回復する。

私たちは、モデル植物であるシロイヌナズナの切断花茎の癒合に必須な転写因子を同定し、これらが植物ホルモンによって制御されていることを見出した。現在、これらの生理学・分子生物学的解析を進めると共に、顕微鏡を用いた構造解析やレーザーマイクロダイセクション法を用いたホルモンーム解析、トランスクリプトーム解析を行い、植物ホルモンと遺伝子発現の時空間的变化についても解析を行っている。

SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう
 SDGs 目標 15：陸の豊かさを守ろう



バイオ

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本研究は、我々が確立したシロイヌナズナ切断組織を用いる独自の実験系に、レーザーマイクロダイセクションやイメージング質量分析計などの新たな解析技術と、微細構造観察・機器分析法を融合させ、高度な時空間分解能で植物特有の組織再生メカニズムの全容解明を目指すものである。本研究成果は、世界的にも重要な農業技術である接ぎ木への応用が期待できる。

知的財産・論文・学会発表など

- Matsuoka *et al.* (2021) Wound-inducible ANACO71 and ANACO96 transcription factors promote cambial cell formation in incised *Arabidopsis* flowering stems. *Communications Biology*. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-01895-8>
- Notaguchi *et al.* (2020) Cell-cell adhesion in plant grafting is facilitated by β -1,4-glucanases. *Science*. 369 (6504): 698-702.
- Matsuoka *et al.* (2018) RAP2.6L and jasmonic acid-responsive genes are expressed upon *Arabidopsis* hypocotyl grafting but are not needed for cell proliferation related to healing. *Plant Mol Biol*. 96(6) pp 531-54.
- Matsuoka *et al.* (2016) Differential cellular control by cotyledon-derived phytohormones involved in graft reunion of *Arabidopsis* hypocotyls. *Plant Cell Physiol*. 57 (12): 2620-2631.
- Asahina *et al.* (2011) Spatially selective hormonal control of RAP2.6L and ANACO71 transcription factors involved in tissue reunion in *Arabidopsis*. *PNAS*. 108 (38) 16128-16132.

植物ホルモンなどの合成化学的研究および 生体関連物質の NMR による構造研究



理工学部・バイオサイエンス学科 教授

内田 健一 UCHIDA, Kenichi

URL : https://www.teikyo-u.ac.jp/faculties/science_tech/labo/bio_science_uchida

バイオ

宇都宮キャンパス

キーワード：有機合成化学、安定同位体標識、NMR、植物ホルモン

研究の概要

SDGs 目標 2：飢餓をゼロに

○ジャスモン酸などの植物ホルモンやその誘導体の合成研究

植物は病原菌の感染や虫などの食害から身を守るためのストレス応答機構を持っています。ジャスモン酸はストレス応答にかかわる植物ホルモンの1つです。ジャスモン酸やその関連物質を化学合成し、植物に対する作用を調べることで、植物のストレス応答のメカニズムを解明する研究を行っています。また、プロゲステロンやゼアチンなどそのほかの植物ホルモン誘導体の合成研究も行っています。

○安定同位体標識化合物の合成

植物ホルモンなどの生理活性物質が生体内でどのように代謝されていくのかを追跡したり、生体内の存在量を定量分析するための質量分析計の内部標準などのために、 ^2H や ^{13}C などの安定同位体を用いて標識した化合物の合成を行っています。

○生体関連物質の NMR による構造研究

植物ホルモンの1つであるストリゴラクトンには、種々の植物から構造の異なる化合物が見つかってきています。分析センターに設置されている NMR には、微量分析用のプローブがあり、極微量の新規化合物の構造決定に利用しています。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

有機合成化学の技術を生かして様々な化合物を作り出すことができます。植物ホルモンなどの有機天然化合物は光学活性な物質である多く、このような物質の合成技術は他の分野に広く応用可能です。また、安定同位体標識化合物は様々な分野に応用できます。さらに、帝京大学先端機器分析センターの 500MHz の NMR には 3mm 試料管用微量プローブを備えており、微量な試料についても構造決定や物性の解析などに貢献できます。

知的財産・論文・学会発表など

1. Shinya T, Miyamoto K, Uchida K, Hojo Y, Yumoto E, Okada K, Yamane H, Galis I, Chitoooligosaccharide elicitor and oxylipins synergistically elevate phytoalexin production in rice. *Plant Mol Biol.* 109, 595-609 (2021).
2. Inagaki H, Miyamoto K, Ando N, Murakami K, Sugisawa K, Morita S, Yumoto E, Teruya M, Uchida K, Kato N, Kaji T, Takaoka Y, Hojo Y, Shinya T, Galis I, Nozawa A, Sawasaki T, Nojiri H, Ueda M, Okada K, Deciphering OPDA Signaling Components in the Momilactone-Producing Moss *Calohyphnum plumiforme*. *Front. Plant Sci.*, 12, 987 (2021).

質量分析イメージングを用いた食品科学研究



理工学部・バイオサイエンス学科 准教授

榎元 廣文

ENOMOTO, Hirofumi

バイオ

URL : https://www.teikyo-u.ac.jp/faculties/science_tech/labo/bio_science_enomoto

宇都宮キャンパス

キーワード：栄養・機能性・毒性成分、可視化、網羅的、品質、分布・局在

研究の概要

SDGs 目標 2：飢餓をゼロに

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

<p>① 食品とは他の生物</p> <p>多種多様な成分が含まれており、その成分組成が品質に影響</p> <p>↓</p> <p>食品の品質理解のためには、詳細な成分分析が重要</p>	<p>② 従来の成分分析について</p> <p>食品から成分を抽出*</p> <p>*溶媒によって溶解度が違うことを利用して分離する方法</p> <p>定性（種類は？） 定量（量は？）</p> <p>場所（どこに？）に関する情報は失われてしまう。</p> <p>↓</p> <p>場所情報も品質理解に重要</p> <p>揮発性の高い低分子化合物の分析に有効</p>
<p>③ イメージングとは</p> <p>試料の情報を様々な方法で測定して画像化・視覚化すること</p> <p>※私たちの目で直接見えないものを見るようにする技術</p> <p>フックの顕微鏡</p> <p>コロイドのスケッチ</p> <p>現代の革新的可視化技術</p> <ul style="list-style-type: none"> - X線CT - MRI - 電子顕微鏡 <p>生体の内部構造をそのまま観察</p> <p>↓</p> <p>病気の診断などに応用</p> <p>ロバート・フック (1635-1703) →生物学で史上初のCell (細胞)の観察 <small>顕微鏡発明者ロバート・フックの顕微鏡より複製</small></p> <p>観察は生物学に様々な発見をもたらしています。</p>	<p>④ 質量分析イメージングとは</p> <p>位置情報を保ったまま質量分析することで分子を可視化する技術</p> <p>質量分析とは</p> <ul style="list-style-type: none"> 分子1個あたりの質量を測る技術 分子の種類と量に分かる <p>例：グルコース → 質量 = 180.063 (ブドウ糖) → 分子量 = 180.156 $C_6H_{12}O_6$</p> <p>原理的に測定分子種に制限が無い</p> <p>↓</p> <p>プローブ無しで、一度に数百の分子を可視化</p> <p>↓</p> <p>プローブの作製が困難な、低分子化合物の可視化法として期待</p> <p>実験の流れ</p> <p>1) 試料凍結 → 2) 切片化 → 3) スキャンニング → 4) 画像化</p>

様々な食品成分の分子イメージング → 百聞は一見に如かず

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

- ・栄養機能性成分の局在解析 → 効率的な抽出や摂取による健康の増進、および未利用資源の有効利用
- ・毒性成分の局在解析 → 毒性成分の局在部位除去による安全性の確保、および資源の有効利用
- ・機能性成分の体内動態解析 → 機能性発現メカニズムの理解、機能性食品の開発
- ・収穫、貯蔵、調理における成分の経時変化 → 美味しさや機能性など最適な食べごろの理解など...

知的財産・論文・学会発表など

1. 榎元廣文、【解説】食肉科学分野への質量分析イメージングの応用. 食肉の科学, 63 (1), 17-22, 2022.
2. Enomoto Hirofumi. Distribution analysis of jasmonic acid-related compounds in developing *Glycine max* L. (soybean) seeds using mass spectrometry imaging and liquid chromatography-mass spectrometry. *Phytochemical Analysis*, 33(2), 194-203 2022年3月

バイオ

卵や精子はどのようにしてできるのか？ —生殖細胞の形成メカニズムの解明—



理工学部・バイオサイエンス学科 講師

太田 龍馬 OTA, Ryoma

URL : https://www.teikyuu.ac.jp/faculties/science_tech/labo/bio_science_ota

バイオ

宇都宮キャンパス

キーワード：生殖細胞、性決定、品質管理、ショウジョウバエ

SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

研究の概要

我々ヒトを包含する有性生殖を行う動物は、生殖細胞（卵と精子）を作り、それらを受精させることで連続と生命をつないできました。私たちは、この生命の連続性を担う生殖細胞がどのようにしてできるのか？を明らかにすることを目的として、モデル動物であるキロショウジョウバエ（図）を用いて研究を行っています。

特に、生殖細胞形成過程において未解明の課題である、「生殖細胞の性がどのようにして決まるのか」（図2）、「次世代を生み出す生殖細胞の品質管理がどのようにして制御されているのか」（図3）に着目し、これらの分子メカニズムの解明を目指しています。そのために、ショウジョウバエを用いた遺伝学的・分子生物学的解析に加え、細胞移植による解析やトランスクリプトーム解析を用いて研究を進めています。



図1: キロショウジョウバエ
左がオス、右がメス

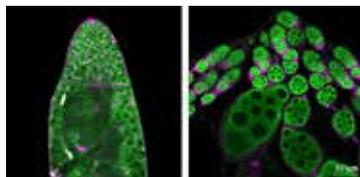


図2: キロショウジョウバエにおける精巢(左)と卵巣(右)の免疫染色像
緑で示している細胞が生殖細胞になる。精巣では精子が、卵巣では卵が形成される。このことは当然なことのように思えるが、生殖細胞の性決定メカニズムはあらゆる生物種においてほとんど明らかになっていない。

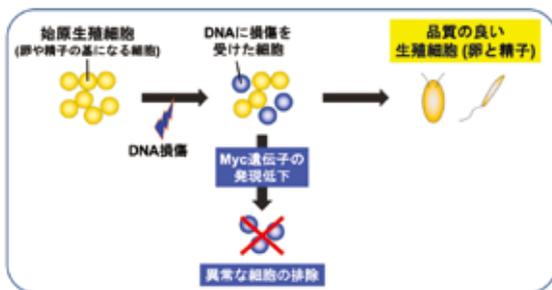


図3: 生殖細胞の品質管理機構
DNAに損傷を有する生殖細胞においてMyc遺伝子の発現が低下することで、その細胞が排除され、質の良い生殖細胞が残ることを明らかにした。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

生殖細胞の形成メカニズムを明らかにすることは、生殖医療における新たな診断法や治療法の開発につながると考えられます。また、本研究の成果は、生殖細胞を人為的にコントロールする技術の基盤になります。したがって、その成果を水産・畜産分野へ応用することで、養殖魚や家畜の効率的な生産や有用生物種の作出、希少種の保全にもつながると期待できます。

知的財産・論文・学会発表など

1. M. Masukawa, Y. Ishizaki, H. Miura, M. Hayashi, R. Ota, S. Kobayashi: "Male-biased protein expression in primordial germ cells, identified through a comparative study of UAS vectors in *Drosophila*." *Sci. Rep.*, 11, 21482, 2021
2. R. Ota*, M. Hayashi, S. Morita, H. Miura, and S. Kobayashi: "Absence of X-chromosome dosage compensation in the primordial germ cells of *Drosophila* embryos." *Sci. Rep.*, 11, 4890, 2021
3. R. Ota and S. Kobayashi: "Myc plays an important role in *Drosophila* PM-hybrid dysgenesis to eliminate germline cells with genetic damage." *Commun. Biol.*, 3, 185, 2020
4. 太田龍馬, Fazratul Hasanah Binti Muzayyan, 森田俊平, 林誠, 小林悟「Sex determination depending on X-chromosome dosage in primordial germ cells of *Drosophila*」日本発生生物学会第 55 回大会 2022 年

植物由来グルコセブレロシダーゼの利用



理工学部・バイオサイエンス学科 教授
古賀 仁一郎 KOGA, Jinichiro

URL : https://www.teikyo-u.ac.jp/faculties/science_tech/labo/bio_science_koga

バイオ

宇都宮キャンパス

キーワード：グルコセブレロシダーゼ、植物の乾燥耐性、ゴーシェ病治療薬

研究の概要

グルコセブレロシダーゼはグルコシルセラミドをセラミドに変換する酵素であり（図1）、動物においては生理的に重要な役割を担っています。遺伝的にグルコセブレロシダーゼが欠損している病気をゴーシェ病と呼び、肝臓や脳、骨などの各臓器に異常をきたすため、ヒト由来グルコセブレロシダーゼ製剤（製品名：セラザイム）が治療薬として使用されています。一方、植物においては、グルコセブレロシダーゼについての知見は非常に少なく、その生理的な役割も明らかにされていませんでした。

- ① 私たちは、全く新規なグリコシドハイドrolラーゼファミリー 1 に属するグルコセブレロシダーゼ (GH1 グルコセブレロシダーゼ) が種子植物に幅広く存在することを見出し、湿地に広く生育するコケやシダ植物ではなく、種子植物の乾燥耐性に重要な役割を担っていることを示しました（下記論文参照）。
- ② GH1 グルコセブレロシダーゼが活性化すると、気孔を閉鎖させるシグナル因子である長鎖塩基-1-リン酸を誘導し、気孔を閉じ水分の蒸散を防ぐことによって、乾燥耐性を導くことを明らかにしました。これは、アブシジン酸が関与しない新しい乾燥耐性機構であることが示されました（図1、下記論文参照）。
- ③ さらに、植物由来グルコセブレロシダーゼの熱安定性は高く、ヒト由来グルコセブレロシダーゼ製剤（セラザイム）よりも高い安定性を示しました（図2、下記特許参照）。

SDGs 目標 2：飢餓をゼロに
 SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

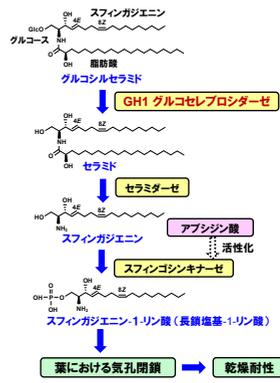


図1. GH1グルコセブレロシダーゼによる植物の乾燥耐性機構

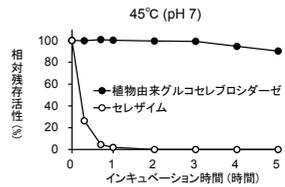


図2. 植物由来グルコセブレロシダーゼの安定性

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

- ① 種子植物の GH1 グルコセブレロシダーゼ遺伝子の発現を増強することによって、乾燥耐性植物を作成し、将来的には砂漠等で栽培できる植物の開発を行っていきたくと考えています。
- ② ゴーシェ病治療薬であるヒト由来グルコセブレロシダーゼ（セラザイム）は安定性が低いため、2 週間間隔での静脈注射を必要とします。そして、その 2 週間分の薬価は高額であるため、それに代替できる酵素が求められています。将来的には、植物由来グルコセブレロシダーゼをセラザイムに代わる酵素剤の開発へと結び付けていきたくと考えています。

知的財産・論文・学会発表など

論文 Jinichiro Koga et al. (2021) Sphingadienine-1-phosphate levels are regulated by a novel glycoside hydrolase family 1 glucocerebrosidase widely distributed in seed plants. *J. Biol. Chem.* 297, 101236.
 特許出願 古賀仁一郎、山根久和、宮本皓司、矢沢 誠、窪田朋義（出願日 2020 年 5 月 21 日）
 熱安定性グルコセブレロシダーゼ、特願 2020-088950、国際出願番号 PCT/JP2021/004999

食品のカビ毒(マイコトキシン) 汚染防除法の開発



理工学部・バイオサイエンス学科 教授

作田 庄平 SAKUDA, Shohei

URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.cf5a1512010e8449.html>

バイオ

宇都宮キャンパス

キーワード：マイコトキシン、アフラトキシン、カビ、食品、汚染

SDGs 目標 2：飢餓をゼロに
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

カビは、ヒトに対して毒性を示す物質(マイコトキシン)を食品中に蓄積します。食品中のマイコトキシンは、調理で分解されず、摂食すると健康被害を引き起します。マイコトキシン汚染の恐ろしさは、知らない間に摂取することにあります。現在、世界で供給される食品の25%がマイコトキシン汚染被害により破棄されています。アフラトキシンは、強い発がん性を持つ最も問題となるマイコトキシンであり、食品の流通により5億人がアフラトキシンによる健康被害のリスクにさらされています。また、温暖化によりアフラトキシン汚染地域が拡大しています。しかし、農作物のアフラトキシン汚染を防除する実用的な方法はなく、その開発が強く求められています。本研究の目的は、食品のマイコトキシン汚染、特にアフラトキシン汚染問題を解決できる汚染防除法を開発することによって、世界の食糧問題を解決することです。

我々は、アフラトキシン生産を特異的に抑制する物質に注目しています。そのような物質は、カビのアフラトキシン生産メカニズムの解明に役立ち、またアフラトキシン汚染防除剤としての実用化が期待できます。これまでに、得られた阻害物質の作用機構を解明することで(図1)、カビがアフラトキシン生産のために一次代謝系をリモデリングすることを見出しました。また、既存の農薬や食品添加物が汚染防除剤として利用できることを実地試験で確認しました(図2)。今後は、見出された新規代謝系の詳細な解明と、その代謝系をターゲットとした新たな汚染防除法の開発と実用化を目指して研究を行います。

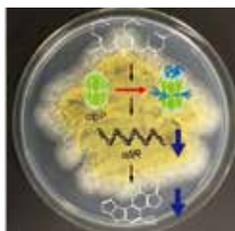


図1 ジオクタチンが、clpPプロテアーゼの活性を促進し、転写調節因子AtrRの発現を抑制し、アフラトキシン生産を阻害するメカニズム



図2 インドネシアの落花生畑での実地試験の様子。薬剤を散布しているのは現地の方

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

マイコトキシンによる食品の汚染は、世界共通の問題で、汚染防除法の確立は大きな社会貢献となります。マイコトキシン汚染がなくなると、汚染食品の破棄による経済被害がなくなり、食糧供給量がアップします。安全な食品が平等に供給されて、人々に安心を与え、マイコトキシンによる健康被害がなくなります。現在、世界の肝臓がんの三分の一はアフラトキシンが原因で発症していますが、その肝臓がんもなくなります。日本国内でのアフラトキシン汚染はありませんが、現在数多く発生している、輸入農作物のアフラトキシン汚染による食品衛生法違反もなくなります。

知的財産・論文・学会発表など

国際会議(主催および招待講演) Sakuda S. Chemical biology in mycotoxin research. International Symposium of Mycotoxicology 2022 & International Conference of Mycotoxicology and Food Security 2022, Online, Sep. 6-9, 2022.

論文 Sakuda S. et al., Search for aflatoxin and trichothecene production inhibitors and analysis of their modes of action. *Biosci. Biotech. Biochem.*, 80, 43-54, 2016. Furukawa T. et al., Diocetatin activates ClpP to degrade mitochondrial components and inhibits aflatoxin production. *Cell Chem. Biol.* 27, 1396-1409, 2020.

特許出願 作田庄平 等(出願 2016)、アフラトキシン産生阻害剤及びアフラトキシン汚染防除法、特許出願 2016-66659

土壌や植物由来の微生物二次代謝産物から 新規生物活性物質の探索



理工学部・バイオサイエンス学科 教授

高橋 宣治 TAKAHASHI, Senji

URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.a49fc9b321f2fda.html>

バイオ

宇都宮キャンパス

キーワード：微生物、代謝産物、感染症

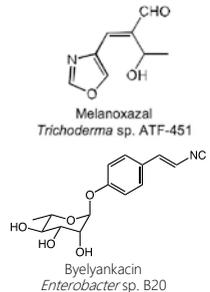
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

全国各地の土壌や特定種類の植物を採取し、そこに生息している種々の細菌、糸状菌、放線菌といった微生物の分離・保存を行っています。培養液中から、美白作用物質、動植物の病害虫に有効な物質、薬剤耐性菌が原因の感染症に効果的な物質など、医薬品や農薬の素材につながる物質を探索し、発見された物質の構造や合成経路の解明を中心とした研究を展開しています。

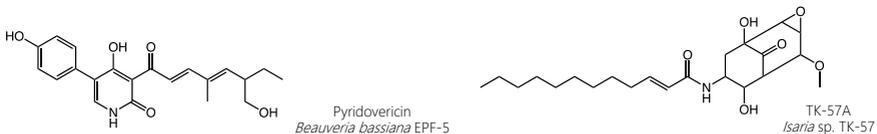
○美白を志向した微生物由来のメラニン産生抑制物質の探索

過剰の紫外線を浴びることでメラノサイトが刺激を受け、多量のメラニンが産生されます。皮膚局所で活性化されたままメラニンの過剰産生が続くと、シミ、ソバカス等の色素障害のみならず悪性腫瘍である黒色腫の原因ともなり、皮膚病理学上の問題でもあります。これまでに微生物代謝産物から種々のメラニン産生抑制物質が探索されていますが、実用面で期待される抑制効果を有する化合物は得られていません。本研究は、メラニン形成の律速酵素であるチロシナーゼ阻害活性及びB16マウスメラノーマ細胞のメラニン形成抑制効果を指標とした探索系で新たなメラニン産生抑制物質の発見を目指しています。



○寄生性糸状菌から新規生物活性物質の探索

昆虫に寄生する微生物として菌類は、多種の昆虫に寄生し病気を引き起こすことが知られています。これまでも、昆虫寄生糸状菌の代謝産物から数種の免疫抑制物質が発見されていますが、これらの化合物は、土壌微生物からのスクリーニング過程で見出され、意図的に昆虫寄生糸状菌にターゲットを絞ったスクリーニングを行った訳ではありません。しかしながら、昆虫体内で増殖し、様々な二次代謝産物を産生し殺虫活性を示すこれらの微生物（寄生性糸状菌）は、新たな生物活性物質の探索資源として注目されています。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

私たちの身じかにある「土」は、森や畑をつくり、そこで収穫される農作物や花は生活に潤いを与えています。一方で、この土の中には「人類に多大な恩恵をもたらすであろう」と思われる微生物も数多く生息していることから、まさに宝（資源）の宝庫と言っても過言ではありません。土壌から採取された微生物は培養することで、我々が想像することもできない多種多様な物質を生産しています。例えば、昆虫寄生菌からは、微生物農薬としての利用ならびに新たな殺虫活性物質の発見に期待がもたれます。

知的財産・論文・学会発表など

特許)メラニン産生抑制物質(Melanogenesis inhibitory substance) 国際公開 PCT/JP2004/005642 (WO/2004/100962)

特許)TK-57-164A 物質及び TK-57-164B 物質、並びにそれらの製造法及びそれらを有効成分とする農園芸用殺菌剤 (Substances TK-57-164 and TK-57-164B, Process for producing the same and agricultural/horticultural bactericides containing the same) 国際公開 WO 2004/074269 A1.

バイオ

新しいウナギ養殖を目指した ニホンウナギの雌化の解明



理工学部・バイオサイエンス学科 准教授
平澤 孝枝 HIRASAWA, Takae

バイオ

URL : https://www.teikyo-u.ac.jp/faculties/science_tech/labo/bio_science_hirasawa

宇都宮キャンパス

キーワード：ニホンウナギ、性分化、エピジェネティクス、養殖

SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

研究の概要

ニホンウナギ (*Anguilla Japonica*) の完全養殖は出来ているものの成功率の低さから未だ実用化できていない。その理由として、ウナギの成魚魚になるまでの期間が長いこと、雌雄で成長速度が大きく違うことが上げられる。特に養殖場のウナギはほぼ雄という事実から、生後水温や集団密度などによって雌雄の性決定がされる可能性がある。申請者は環境や栄養から遺伝子が調節を受けるエピジェネティクスシステムという生物学メカニズムを利用してウナギの成長を調節できるのではないかと考えている。本研究では、発生メカニズムを雌雄差、成長速度の観点から、遺伝子のメチル化解析を行うことで、調節機構がエピジェネティックな遺伝子制御によるものであることを証明する。この調節機構の解明により、従来の養殖技術とは全く異なる新しい養殖技術の開発が可能となる。

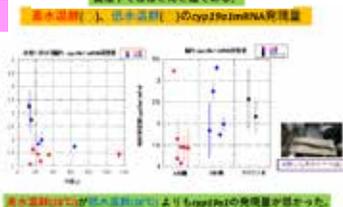
図1



図2



図3



魚類において性分化や性転換は頻りに起る現象である。環境による影響は被りやすい変異動物の進化過程において性決定システムは、雌雄2つの方向に分化させる役割を担っている。一方で、上位にある雄遺伝子では、生殖形成の遺伝子を抑制する必要は少なく、これらによって多様化する。性ホルモン合成酵素の遺伝子と推測され、今回ターゲットにしている *cyp19a1* は鍵となる遺伝子の一つと考えられる。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

従来の養殖技術とは違い、発生研究を養殖産業に結びつける点である。また遺伝子組換え技術とは違い、栄養、すなわちエサの調節によって発生や成長の遺伝子の発現調節を行なうことが可能で安全な商品を提供することが可能な点である。本研究はこのウナギの発生の機構が環境や発生の発達時間による成長促進の遺伝子調節機構にあると仮説をたてて新しい養殖技術を目指す。従来の養殖技術では水やエサ、ホルモンを調節しているが、「遺伝子のメチル化」という生物が持つ遺伝子の調節機構を利用した養殖が可能かどうか新たな産業の開発を目指す点にある。今年度から新しく開発したエサを用いた実装実験を行う。

知的財産・論文・学会発表など

- H29 年度大学コンソーシアムとちぎ「大学を超えた研究支援事業」助成
- H29 年度大学コンソーシアムとちぎ第 14 回学生 & 企業研究発表会 鹿沼信用金庫理事長賞
- R1 年度大学コンソーシアムとちぎ第 14 回学生 & 企業研究発表会 烏山信用金庫理事長賞

イネにおけるジャスモン酸の受容機構の解明



理工学部・バイオサイエンス学科 講師

宮本 皓司

MIYAMOTO, Koji

URL : <https://researchmap.jp/k-j-miya>

バイオ

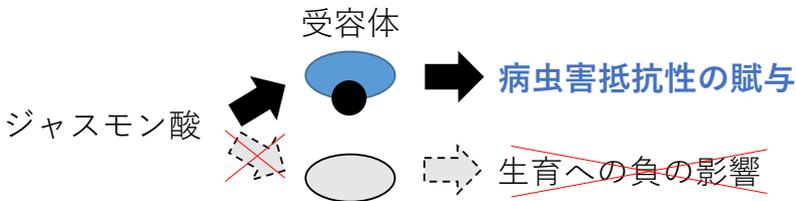
宇都宮キャンパス

キーワード：イネ、植物ホルモン、受容体、ジャスモン酸

SDGs 目標 15：陸の豊かさを守ろう

研究の概要

- ・ジャスモン酸の生理作用
成長の阻害、老化の促進 ⇒ **植物の生育への負の影響**
病虫害への抵抗性の賦与 ⇒ **植物防除への貢献**
- ・ジャスモン酸受容体ごとに下流の情報伝達は異なる。
⇒特定のジャスモン酸受容体のみを活性化することで、
生育への負の影響がない防除技術の開発（下図）



- ・特定の受容体のみを活性化する薬剤の開発
- ・下流の情報伝達の制御 など

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

ジャスモン酸は病虫害への抵抗性を賦与するとともに、植物の生育に負の影響を与えます。私たちの研究により、イネにおいてはジャスモン酸受容体ごとに下流の情報伝達は異なることが明らかになってきました。そこで、特定の受容体のみを活性化することが出来れば、植物の生育への負の影響がない防除技術の開発に結び付くと考えています。

知的財産・論文・学会発表など

Plant & cell physiology, 印刷中, <https://doi.org/10.1093/pcp/pcac166> (2022)

Inagaki et al., 「Genome Editing Reveals both the Crucial Role of OsCOI2 in Jasmonate Signaling and the Functional Diversity of COI1 Homologs in Rice」

月面土壌形成計画研究に基づいたケニアにおける 砂漠緑化プロジェクト



医療共通教育研究センター 講師
佐藤 一郎 SATOH, Kazuo

URL : https://researchmap.jp/satoh_kazuo

バイオ

板橋キャンパス

キーワード：箱庭テラフォーミング、レゴリス土壌化、砂漠緑化

SDGs 目標 13：気候変動に具体的な対策を
SDGs 目標 15：陸の豊かさも守ろう

研究の概要

ヒトの生活に植物の存在は必須であり、植物を生育させるために最も重要な要件が、生物・微生物によって作られる土壌である。国際宇宙ステーションにおける微生物研究に実績がある著者らは、月面の土壌化計画研究を推進しており、既に実験室の人工気象器内において月面模擬砂を用いた植物育成実験から、好ましい植物生育を可能とする土壌生物・生態学的、並びに技術的要素を見いだした。ここでの月面土壌化計画研究は過酷な月面環境そのものではなく、月面基地内に圃場や癒やしの場となる緑地を箱庭のように形成することを想定したものであるが、その検証を地球上における砂漠環境で行うことができれば、本研究の実証試験が可能となることに加えて、砂漠化が問題となっているアフリカ・ケニアの緑化にも寄与することが可能となることに着想した。

すなわち、本研究の目的は、月面の土壌化研究の成果をケニアの大地に適用し、砂漠緑化の実証試験を行うとともに、現地において持続可能な砂漠緑化の手順を提案することにある。



レゴリス（月の模擬砂）
で栽培した野菜



レゴリスの土壌化を図る



市販の園芸土で栽培
した野菜

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

持続可能な食料生産には土壌の維持管理は不可欠である。本研究では一次遷移からの土壌形成を限られた資源で行うことを目指している。これにより低コストでの土壌改良法が確立されれば、宇宙開発、砂漠緑化のみならず、被災地復興にも応用可能であることが見込まれる。

知的財産・論文・学会発表など

1. [Satoh K](#), Yamazaki T, Furukawa S, Mukai C, Makimura K 2021: Identification of fungi isolated from astronaut nasal and pharyngeal smears and saliva. *Microbiol. Immunol.*, 65, 89-94. DOI: 10.1111/1348-0421.12872.
2. [Satoh K](#), Nishiyama Y, Yamazaki T, Sugita T, Tsukii Y, Takatori K, Benno Y, Makimura K 2011: Microbe-I: fungal biota analyses of the Japanese experimental module KIBO of the International Space Station before launch and after being in orbit for about 460 days. *Microbiol. Immunol.*, 55, 823-829. doi: 10.1111/j.1348-0421.2011.00386.x.
3. [Satoh K](#), Itoh C, Kang DJ, Sumida H, Takahashi R, Isobe K, Sasaki S, Tokuyama T 2007: Characteristics of newly isolated ammonia-oxidizing bacteria from acid sulfate soil and the rhizoplane of leucaena grown in that soil. *Soil Sci. Plant Nutr.*, 53, 23-31. doi. 10.1111/j.1747-0765.2007.00101.x
4. [Satoh K](#), Toyota K 2004: Comparison of disease suppressiveness of different soils with or without repeated application of organic matters toward bacterial wilt of tomato caused by *Ralstonia solanacearum*. *Microbes Environ.* 19, 310-314. doi. 10.1264/jsm2.19.310

脊椎動物未分化細胞からの器官形成の仕組みとその応用



先端総合研究機構 機構長
 複雑系認知研究部門・浅島研究室 特任教授
浅島 誠 ASASHIMA, Makoto

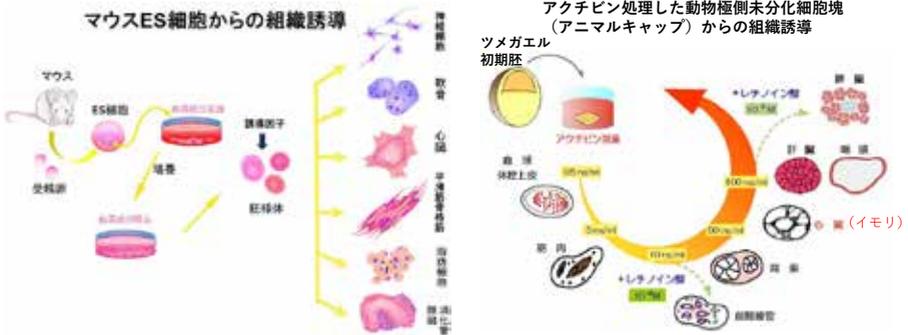
バイオ
 板橋キャンパス

キーワード：発生生物学、遺伝性疾患、分子マーカー探索

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を
 SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

研究の概要

受精卵から成体が発生するまでの過程では、それぞれの組織・器官に特異的な遺伝子の発現が制御され、多様な種類の細胞へと分化する。現在までに、マウスの胚性未分化細胞 (ES 細胞) や、両生類のツメガエルの初期胚にある動物極側未分化細胞塊 (アニマルキャップ) に、アクチビンやレチノイン酸などの物質を添加して培養することで、人工的に脾臓、心臓、眼など多様な組織を誘導する実験系を確立した。我々は、これら人工的に作り出した組織・臓器 (オルガノイド) を用いて、遺伝子の発現変動を調べることで、未分化状態の細胞がそれぞれの組織・臓器へと分化していく過程を解析する。また、各組織・臓器形成に関わる新規遺伝子の探索を行い、臓器不全を起こす遺伝性疾患との関連性や、疾患特異的な生体分子 (バイオマーカー) の同定、及びその機能解析を試みる。



バイオ

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

アクチビンやレチノイン酸は、マウス ES 細胞や、ヒトの人工多能性幹細胞 (ES/iPS 細胞) などから、脾臓や腎臓を誘導する過程においても重要な因子である。こういった実験系で作られたオルガノイドを用いて、疾患の原因となる遺伝子の探索が可能となり、その機能解析から疾患に対する創薬探索が可能になりつつある。またアクチビンのシグナルは、脳の記憶や膠原病などにも深く関与していることから、我々の研究によって、神経障害や自己免疫疾患に対する治療法開発への展開が期待できる。

知的財産・論文・学会発表など 論文 (査読あり、最新の研究成果)

1. Yumeko Satou-Kobayashi, Jun-Dal Kim, Akiyoshi Fukamizu & Makoto Asashima Temporal transcriptomic profiling reveals dynamic changes in gene expression of Xenopus animal cap upon activin treatment. *www.nature.com/ Sci. Rep.* doi:1038/s41598-021-93524-x. 11,14537, 2021
2. Miyazono, K. I., Moriwaki, S., Ito, T., Kurisaki, A., Asashima, M. and Tanokura, M. Hydrophobic patches on SMAD2 and SMAD3 determine selective binding to cofactors. *Sci. Signal.*, 11, 345–356, 2018.
3. Miyazono, K. et al. Hydrophobic patches on SMAD2 and SMAD3 determine selective binding to cofactors. *Sci. Signal.* (2018)
4. Session, A. M. et al. Genome evolution in the allotetraploid frog *Xenopus leavis*. *Nature* (2016)

脊椎動物の組織形成における遺伝子発現解析



先端総合研究機構・複雑系認知研究部門・浅島研究室 助教

小林 夢子

KOBAYASHI, Yumeko

バイオ

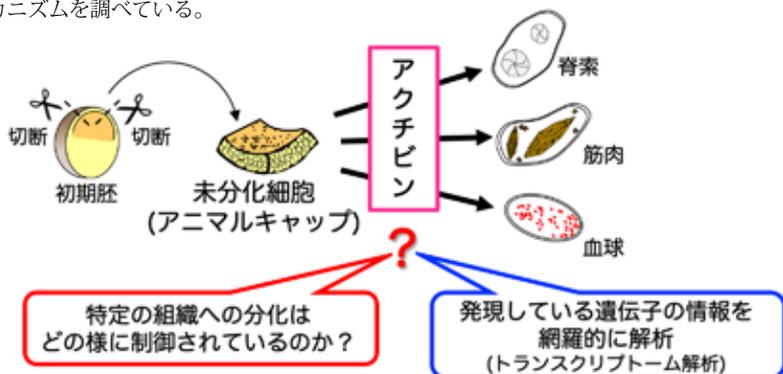
板橋キャンパス

キーワード：発生生物学、遺伝子制御ネットワーク、アクチビン

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を
SDGs 目標 4：質の高い教育をみんなに

研究の概要

受精卵から生物の体が作られる過程（発生過程）では、それぞれの組織や器官形成に必要な遺伝子の発現が緻密に制御される。我々は試験管の中で、臓器や組織形成を再現し、生体内の複雑な体作りを制御するメカニズムを調べている。



両生類の初期胚の一部の細胞塊は未分化細胞の集まりで、アニマルキャップと呼ばれている。

アニマルキャップに、サイトカイン分子のアクチビンを加えて培養すると、アクチビンの濃度依存的に様々な組織を試験管内で誘導出来る。しかし、どのような遺伝子群が、いつ、どの程度発現するのか、組織分化の過程は詳細に解析されていない。そこで、アクチビン投与後の時間経過に伴う遺伝子発現の変化を網羅的に調べることで（トランスクリプトーム解析）、未分化細胞から特定の組織へ分化する遷移を分子レベルで調べている。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本課題において、組織形成に伴う遺伝子発現の包括的なデータが得られれば、特定の組織形成に必要な新規遺伝子（バイオマーカー）や、疾患関連遺伝子の同定に繋がる。また、異なる組織での遺伝子発現データと組み合わせる事で、個体発生の総合的な理解に役立てられる。

本課題において得られたデータや解析手法は、今後の脊椎動物を用いたポストゲノム研究に活用され、発生生物学分野のみならず、医学や創薬研究の進展に繋がる事が期待される。

知的財産・論文・学会発表など

(論文)

Satou-Kobayashi Y., Kim J-D., Fukamizu A. and Asashima M. (2021). Temporal transcriptomic profiling reveals dynamic changes in gene expression of *Xenopus* animal cap upon activin treatment. *Sci. Rep.* 11 (1): 14537.

(学会発表)

第45回日本分子生物学会年会 (2022年11月30日～12月2日)

強靱で柔軟な胚の形態形成機構



先端総合研究機構・複雑系認知研究部門・浅島研究室 助教

近藤 晶子 KONDOW, Akiko

URL : <https://www.teikyo.jp/acro/>

バイオ

板橋キャンパス

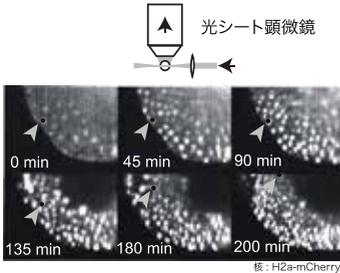
キーワード：発生生物学、形態形成、イメージング

SDGs 目標 15：陸の豊かさを守ろう

研究の概要

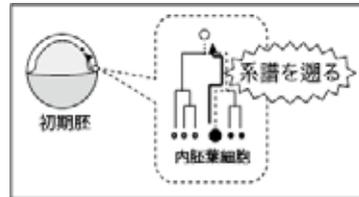
胚の発生過程では、細胞増殖・細胞運動・細胞分化が協調しつつ、組織や器官の形が作られる。この過程は強靱かつ柔軟である。急な温度変化や多少の有害物質といった外的攪乱があっても乱されず、再現性良く決まった形がつくられる。安定性をもたらす機構は、細胞競合のような細胞レベルから、miRNA のような分子レベルまで様々な階層に存在し、統合的な理解は挑戦的な課題である。

私は、脊椎動物の初期胚で、細胞運動・細胞増殖・細胞分化がどのように同期しているかに着目し、ライブイメージングを用いて細胞運動・細胞分化・細胞分裂が互いにどのような関係にあるかを明らかにすることを目標としている。今までに、光シート顕微鏡を用いてゼブラフィッシュ初期胚をライブイメージングし、原腸形成時の内胚葉細胞を三次元追跡することで細胞の移入タイミングと細胞分裂の相関を解析した (Kondow et al. 2020)。また、先端総合研究機構の共通機器である小動物用 MRI 装置を管理運用している。この MRI 装置を用いて胚の環境適応機構を明らかにすることも試みている。



胚のライブイメージング

(Kondow et al. 2020)



アプローチ：原腸形成時の内胚葉細胞を三次元追跡→系譜を遡って細胞運動、細胞分裂の関係の解析

バイオ

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

1. 本学の小動物用 MRI 装置 (BioSpec3T, Bruker 社) は、臨床で多く用いられている磁場強度 (3 テスラ) であるため、基礎のみならずトランスレーショナル研究への活用が期待できる。ぜひ活用いただきたい。MRI 装置の利用は共同研究としてサポートしている。
2. 脊椎動物内での分化制御機構は共通点が多い。組織形成を安定化させる要因を見いだせば、ES/iPS 細胞での分化制御の効率向上や、ひいてはオルガノイド形成に役立つことが期待できる。

知的財産・論文・学会発表など

1. Okamura, K., Dijkstra, J. M., Tsukamoto, K., Grimholt, U., Wiegertjes, G. F., Kondow, A., Yamaguchi, H., & Hashimoto, K. (2021). Proceedings of the National Academy of Sciences, 118(51), e2108104118
2. Kondow, A., Ohnuma, K., Kamei, Y., Taniguchi, A., Bise, R., Sato, Y., Yamaguchi, H., Nonaka, S., & Hashimoto, K. (2020). Development, Growth & Differentiation, 62(7-8), 495-502.
3. Yamamoto, Y., Miyazaki, S., Maruyama, K., Kobayashi, R., Le, M. N. T., Kano, A., Kondow, A., Fujii, S., & Ohnuma, K. (2018). PLoS ONE, 13(9), e0201960.

気管多繊毛上皮細胞における 繊毛の規則的配向の形成と機能の解析



先端総合研究機構・健康科学研究部門 助教

白土 玄

SHIRATSUCHI, Gen

URL : <https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/tsukita/>

バイオ

板橋キャンパス

キーワード：繊毛運動、基底小体、生体防御機構

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を
SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

研究の概要

哺乳類の気管における粘液繊毛輸送は、異物を体外に排出し、肺を感染から守る生体防御機構として極めて重要である。効率的な粘液繊毛輸送を可能にするためには、気管の表面に存在する多繊毛上皮細胞が作り出す規則正しい方向への多繊毛協調運動が重要である (Fig.1)。繊毛運動の方向性は、繊毛根元の基底小体 (basal body: BB) とそれに付随する basal foot (BF) 構造によって決まっており、成熟した多繊毛上皮細胞のアピカル面では規則正しく整列した BB-BF の方向への配向が観察される (Fig.2)。しかし、その重要性にも関わらず、この配向の形成過程やその分子メカニズム、さらに多繊毛協調運動と配向パターンとの詳細な因果関係に関しては未だ不明の点が多い。

私たちのグループはこれらの解明を目指して、マウス気管培養上皮細胞を用いた解析を行っている。これまでに細胞分化に伴う BB の配向パターンの経時的变化の観察に成功しており (Herawati et al., 2016)、それを踏まえて、BB の配向を制御する内在性の分子メカニズム、および効率的な多繊毛協調運動と BB の配向パターンとの関係性を明らかにするために研究を行っている。

Fig.1

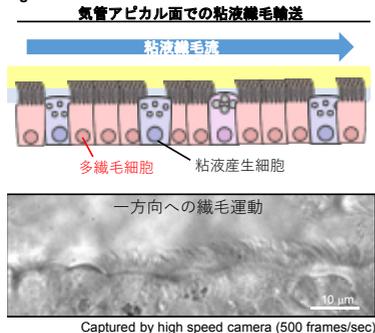
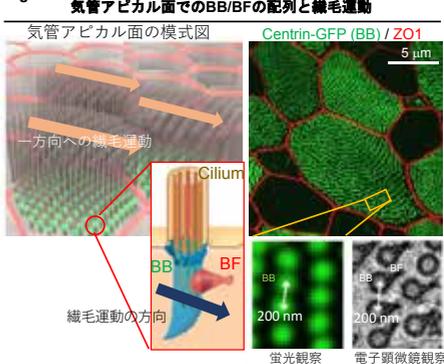


Fig.2



バイオ

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

体内への異物の侵入をブロックする気管での粘液繊毛輸送は、感染症を予防し我々の健康な体を維持するために極めて重要な生体防御機構である。効率的な粘液繊毛輸送を可能にするには、繊毛が一方に揃って協調的に動く必要があるが、その機構の解明はいまだ途上である。この研究の発展は基礎生物学の面から重要であると同時に、医療等応用方面にも貢献できると考えている。

知的財産・論文・学会発表など

(学会発表) 白土 玄、小西聡史 (他) 第 74 回日本細胞生物学会大会 2022 年 6 月 28 日～ 30 日 タワーホール船橋 シンポジウム発表「多繊毛協調運動の確立過程のライブイメージングによる解析」

(関連論文) Herawati, E. et al. "Multiciliated cell basal bodies align in stereotypical patterns coordinated by the apical cytoskeleton". J Cell Biol 214, 571-586 (2016).

上皮バリアによる生体システム構築とその異常による病態及びその対策の研究



先端総合研究機構・健康科学研究部門 教授

月田 早智子 TSUKITA, Sachiko

URL : <https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/tsukita/index.html>

バイオ

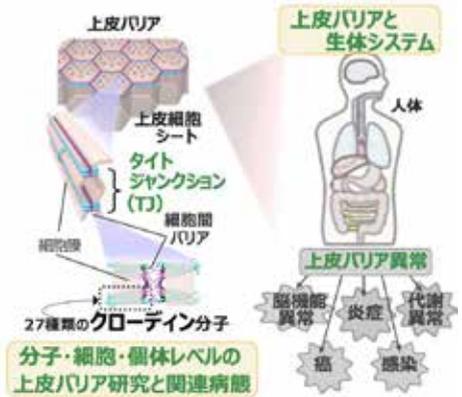
板橋キャンパス

キーワード：上皮、バリア、タイトジャンクション、クロードイン、抗がん創薬

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を
SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

研究の概要

上皮バリア学の基礎研究から医療応用への展開に取り組んでいます。私たちのからだは上皮バリアで区画化され、生体コンパートメントとして機能しています。しかし、上皮バリアにおいて、上皮細胞がタイトジャンクション (TJ) による強い接着で細胞間バリアを形成する“接着剤”の存在と機能は、長く“謎”でした。私共の研究でその謎の多くは解明されました。TJの構造を確保して精製する手法を開発したことで、ZO-1、オクルーディン、そしてクロードイン (Cldn) が同定されました。これまで、27種類のサブタイプから構成されるクロードインファミリーの同定を行ってきました。クロードインについて、電子・光学顕微鏡を多用する分子細胞生物学と個体機能解析学を融合した独自の視点で、Cldnの分子構造を解明し、TJ分子構築モデルを提出しており、その証明のための研究を展開しています。Cldnファミリーの各分子種の発現と機能の多様性、Cldnの重合によるTJ構築制御機構などの分子・細胞レベルの研究に加え、Cldn発現異常による病態マウス研究も推進しています。潰瘍性大腸炎、胃炎、胃腫瘍、皮膚アトピー、栄養吸収不全などの現象を解析しています。現在、Cldn抗体による抗がん剤が実用化の途上にあります。今後もTJ・クロードインを軸に、上皮バリア学の基礎研究から医療応用への新展開および操作法の開拓を目指していきます。



バイオ

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

ごく最近では、Cldn18.2の抗体による抗がん剤開発が大きな注目を集めている。抗体投与により、胃がんの進行が非常に抑えられるという結果が出ている。

生体の部位ごとにいろいろな種類のCldnが発現して、多くの機能制御に関わるため、Cldnをターゲットにして、いろいろな医療展開の可能性がある。私どもの各種Cldnノックアウトマウスの解析からは、抗がん効果はもとより、栄養吸収制御、各種炎症制御などの可能性が示唆される。

知的財産・論文・学会発表など

1. Tsukita K and Kitamata et al. 2023. Phase separation of an actin nucleator by junctional microtubules regulates epithelial function. *Science Advances*
2. Eisenstein et al. 2023. Parallel cryo electron tomography on in situ lamellae. *Nature Methods*
3. Yano et al. 2021. A microtubule-LUZP1 association around tight junction promotes epithelial cell apical constriction. *EMBO Journal*
4. Tsukita et al. 2019. The Claudins: From Tight Junctions to Biological Systems. *Trends Biochem Science*
5. Suzuki et al. 2014. Crystal structure of a claudin provides insight into the architecture of tight junctions. *Science*