

- Fine Particle Arrays. Langmuir, 18, 8282-8287 (2002). S. Okuyama, S. I. Matsushita, and A. Fujishima.
21. Nanolithographic Modification of Diamond, Diamond and Related Materials 11, 1788-1796 (2002). T. Kondo, M. Yanagisawa, L. Jiang, D. A. Tyk, and A. Fujishima.
22. Multicolour Photochromism of TiO<sub>2</sub> films Loaded with Silver Nanoparticles. Nature Materials vol.2 January (2003). Y. Ohko, T. Tatsumura, T. Fuji, K. Naoi, C. Niwa, Y. Kubota, and A. Fujishima.
23. Photocatalytic Decomposition of Estrogens in Aquatic Environment by Reciprocating Immersion of TiO<sub>2</sub>-modified Polytetrafluoroethylene Mesh Sees. J. of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, 160 (2003) 115-120. T. Nakashima, Y. Ohko, Y. Kubota, and A. Fujishima.
- 他五八〇編
- Ⅲ 解説・総説類
1. 「光触媒の世界」第一回から毎月執筆、S&Tジャーナル(二〇〇三年一月) 藤嶋 昭。
2. 活躍する光触媒、軽金属、52 (1), 34-37 (2002) 藤嶋 昭。
3. 光触媒の研究開発の最近の動き、工業材料、49 (7), 18-21 (2001) 藤嶋 昭。
4. 機能材料に期待する、酸化チタンとダイヤモンドを例に、化学工業、二〇〇一年二月号、43-51 (2001) 藤嶋 昭。
5. 酸化チタンと出会い、化学と工業、53 (2), 1400-1405 (2000) 藤嶋 昭。
- 他二〇〇編

## 医学博士月田承一郎氏の「上皮細胞間バリアーの分子基盤の解明」に対する授賞審査要旨

多細胞動物は上皮細胞に囲まれることにより、まず自己の内部を外界から区別している。体の中には、上皮細胞や内皮細胞のシートによって囲まれた、消化管、循環器、呼吸器、泌尿器などいくつものコンパートメントが存在している。コンパートメントを造る細胞シートの隣り合う細胞間には水・イオン・蛋白質等が漏れないようにシールする構造が造られている。この細胞間をシールする構造としてタイトジャンクションが電子顕微鏡によって発見されたが、細胞間バリアーを実際に担う分子基盤については、多くの研究者の努力にもかかわらず、長い間明らかにならなかった。月田氏はこのような状況の中で、一九八九年の細胞間接着装置の単離法の確立から始まる一連の研究の中でタイトジャンクションの分子構築の解析を進め、遂に一九九八年に至って細胞間バリアーを直接担う接着分子クロロデインの同定に成功した。月田氏の主な研究業績は以下の通りである。

(一) 細胞間接着装置の単離法の確立

マウスの肝臓から細胞間接着のために特殊に分化した膜領域である「細胞間接着装置」を単離する方法を確立した(一九八九)。この単離分画を用いてアクチン結合蛋白質ERM蛋白質(一九八九)、接着分子カドヘリン結合蛋白質 $\alpha$ カテニン(一九九一)、タイトジャンクション裏打ち蛋白質ZO-1(一九九三)など、細胞間接着やその調節にかかわる重要な蛋白質や遺伝子を次々と同定することに成功した。

(二) タイトジャンクションに局在する膜蛋白質オクルデインの同定

上記の分画にはタイトジャンクションが高度に濃縮していた。この分画を抗原として利用することにより、長年の謎であったタイトジャンクションに局在する膜蛋白質を探し、分子量六五、〇〇ダルトンの四回膜貫通蛋白質を同定してオクルデイン(occludin)と名づけた(一九九三)。この研究は、完全に行き詰まっていた細胞間バリアーの分子基盤に関する研究分野に大きなブレークスルーをもたらした。

(三) タイトジャンクションの接着分子クロードインの同定

遺伝子破壊法による月田氏自身の解析の結果、オクルデインはタ

イトジャンクションに存在するが、細胞間シールを担う接着分子そのものではないことが明らかになった(一九九八)。そこで、オクルデインと挙動を共にする他の膜蛋白質が上記の細胞間接着装置の分画から生化学的手法により探され、月田氏は、一九九八年末に、タイトジャンクションで機能する分子量二三、〇〇ダルトンの四回膜貫通型接着分子の同定に成功し、クロードイン(claudin)と名付けた。この分子が細胞間のシールを直接担うことを証明することにも成功し(一九九九)、細胞間バリアーの分子生物学とでも言える分野がここに生まれることとなった。

(四) クロードイン遺伝子ファミリーの発見

クロードインは、ヒトやマウスで、それぞれ二〇以上のメンバーからなる比較的大きな遺伝子ファミリーを形成していること(一九九九)、多くの細胞では二種類以上のクロードインが共発現してタイトジャンクションを形成していること(一九九九)などを次々と明らかにした。また、これらのクロードインの混ざり具合によって、昔から知られていたタイトジャンクションのバリアーの選択性(ある特定のイオンなどが選択的にタイトジャンクションを横切って運ばれること)が決定されていることを証明した(二〇〇一)。

## (五) 個体におけるクロロゲン機能の解明

クロロゲインの各メンバーのノックアウトマウスを複製し、個体レベルにおけるクロロゲインの機能を明らかにしつつある。皮膚に多く発現するクロロゲイン1を欠くマウスは、皮膚のバリアーが破壊され、生後まもなく皮膚を通しての水分蒸散のために死亡することが明らかになった(二〇〇二)。また、脳血管内皮細胞に多く発現するクロロゲイン5を欠くマウスでは、低分子量物質に対する血液脳関門が選択的に破壊されていることが明らかになった(二〇〇三)。これらの研究は、クロロゲインの機能不全と種々の病態を結びつける方向の研究の先駆けとなりつつある。

## (六) 無脊椎動物におけるクロロゲインの同定

月田氏は、線虫のデータベースからクロロゲインと考えられる四つの遺伝子を見出し、そのうちの一つの発現を個体レベルで抑えると、腸管のバリアーが破壊されることを見出した(二〇〇三)。ごく最近、他のグループからシヨウジョウバエにもクロロゲインが存在してバリアー機能に関与しているという報告があり、クロロゲイン、およびクロロゲインによる細胞間シール機構は、広く多細胞動物全般に存在する普遍的なものであると思われる、その研究も大きな広がりを見せつつある。

以上のように、月田氏の一連の研究は、これまでに蓄積された超微細形態学の知識を最大限に活用したユニークな分子生物学的研究であり、六〇編にもおよび *Journal of Cell Biology* の論文を含む多数の論文として発表され、がん研究をはじめとする医学生物学的分野に大きな影響を与え続けてきた。とりわけ、クロロゲン遺伝子群の発見とそれに続く一連の斬新な研究は、日本で行われた真の意味でのブレイクスルーとして広く国際的に認知されており、すでに分子細胞生物学の世界的な教科書でも紹介されている。月田氏には、これまでに高松宮妃癌研究基金学術賞(一九九五)、井上学術賞(一九九九)、上原賞(二〇〇三)などの賞が授与されているが、二〇〇一年にはドイツから国際的ながん研究に対しておこなわれるマイエンブルク賞を日本人として初めて授与されると同時に、ドイツ細胞生物学会の名誉会員に、これも日本人として初めて選出されている。

## 主要な論文

## 【原著】

- Tsukita, Sh. and Tsukita, Sa. (1989) Isolation of cell-to-cell adherens junction from rat liver. *J. Cell Biol.* 108: 31-41.  
 Tsukita, Sa., Hieda, Y. and Tsukita, Sh. (1989) A new 82-kD barbed end-capping protein (radixin) localized in the cell-to-cell adherens junction: Purification and characterization. *J. Cell Biol.* 108: 2369-2382.

- Nagafuchi, A., Takeichi, M. and Tsukita, Sh. (1991) The 102kd cadherin-associated protein: Similarity to vinculin and post-transcriptional regulation of expression. *Cell* 65: 1-20.
- Itoh, M., Nagafuchi, A., Yonemura, S., Yasuda-Kiama, T., Tsukita, Sa. and Tsukita, Sh. (1993) The 220kD protein colocalizing with cadherins in non-epithelial cells is identical to ZO-1, a tight junction-associated protein in epithelial cells: cDNA cloning and immunoelectron microscopy. *J. Cell Biol.* 121: 491-502.
- Furuse, T., Hirase, T., Itoh, M., Nagafuchi, A., Yonemura, S., Tsukita, Sa. and Tsukita, Sh. (1993) Occludin: A novel integral membrane protein localizing at tight junctions. *J. Cell Biol.* 123: 1777-1788.
- Furuse, M., Itoh, M., Hirase, T., Nagafuchi, A., Yonemura, S., Tsukita, Sa. and Tsukita, Sh. (1994) Direct association of occludin with ZO-1 and its possible involvement in the localization of occludin at tight junctions. *J. Cell Biol.* 127: 1617-1626.
- Ando-Akatsuka, Y., Saitou, M., Hirase, T., Kishi, M., Sakakibara, A., Itoh, M., Yonemura, S., Furuse, M. and Tsukita, Sh. (1996) Interspecies diversity of the occludin sequence: cDNA cloning of human, mouse, dog and rat kangaroo homologues. *J. Cell Biol.* 133: 43-47.
- Sakakibara, A., Furuse, M., Saitou, M., Ando-Akatsuka, Y. and Tsukita, Sh. (1997) Possible involvement of phosphorylation of occludin in tight junction formation. *J. Cell Biol.* 137: 1393-1401.
- Itoh, M., Nagafuchi, A., Moroi, S. and Tsukita, Sh. (1997) Involvement of ZO-1 in cadherin-based cell adhesion through its direct binding to  $\alpha$  catenin and actin filaments. *J. Cell Biol.* 138: 181-192.
- Saitou, M., Fujimoto, K., Doi, Y., Itoh, M., Fujimoto, T., Furuse, M., Takano, H., Noda, T. and Tsukita, Sh. (1998) Occludin-deficient embryonic stem cells can differentiate into polarized epithelial cells bearing tight junctions. *J. Cell Biol.* 141: 397-408.
- Furuse, M., Fujita, K., Hittagel, T., Fujimoto, K. and Tsukita, Sh. (1998) Claudin-1 and -2: Novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *J. Cell Biol.* 141: 1539-1550.
- Furuse, M., Sasaki, H., Fujimoto, K. and Tsukita, Sh. (1998) A single gene product, claudin-1 or -2, reconstitutes tight junction strands and recruits occludin in fibroblasts. *J. Cell Biol.* 143: 391-401.
- Morita, K., Furuse, M., Fujimoto, K. and Tsukita, Sh. (1999) Claudin multigene family encoding four-transmembrane domain protein components of tight junction strands. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 5111-5116.
- Itoh, M., Morita, K. and Tsukita, Sh. (1999) Characterization of ZO-2 as a MAGUK family member associated with tight and adherens junctions with a binding affinity to occludin and  $\alpha$  catenin. *J. Biol. Chem.* 274: 5981-5986.
- Morita, K., Sasaki, H., Fujimoto, K., Furuse, M. and Tsukita, Sh. (1999) Claudin-11/OSP-based tight junctions in myelinated sheaths of oligodendrocytes and in Sertoli cells in testis. *J. Cell Biol.* 145: 579-588.
- Furuse, M., Sasaki, H. and Tsukita, Sh. (1999) Manner of interaction of heterogeneous claudin species within and between tight junction strands. *J. Cell Biol.* 147: 891-903.
- Itoh, M., Furuse, M., Morita, K., Kubota, K. and Tsukita, Sh. (1999) Molecular basis for the recruitment of three MAGUKs, ZO-1, ZO-2 and ZO-3, to tight junctions: Direct binding of their first PDZ domains to the COOH-termini of claudins. *J. Cell Biol.* 147: 1351-1363.
- Kubota, K., Furuse, M., Sasaki, H., Sonoda, N., Fujita, K., Nagafuchi, A. and Tsukita, Sh. (1999) Ca<sup>++</sup>-independent cell adhesion activity of claudins, integral membrane proteins of tight junctions. *Curr. Biol.* 9: 1035-1038.
- Sonoda, N., Furuse, M., Sasaki, H., Yonemura, S., Katahira, J., Horiguchi, Y.

- and Tsukita, Sh. (1999) *Clostridium perfringens* enterotoxin fragment removes specific claudins from tight junction strands: Evidence for direct involvement of claudins in tight junction barrier. *J. Cell Biol.* 147: 195-204.
- Morita, K., Sasaki, H., Furuse, M. and Tsukita, Sh. (1999) Endothelial claudin: claudin-5/TMVCFC constitutes tight junction strands in endothelial cells. *J. Cell Biol.* 147: 185-194.
- Furuse, M., Furuse, K., Sasaki, H. and Tsukita, Sh. (2001) Conversion of *Zonula Occludentes* from tight to leaky strand type by introducing claudin-2 into MDCK1 cells. *J. Cell Biol.* 153: 263-272.
- Itoh, M., Sasaki, H., Furuse, M., Ozaki, H., Kita, T. and Tsukita, Sh. (2001) Junctional adhesion molecule (JAM) binds to PAR-3: a possible mechanism for the recruitment of PAR-3 to tight junctions. *J. Cell Biol.* 154: 491-497.
- Furuse, M., Hata, M., Furuse, K., Yoshida, Y., Haratake, A., Sugitani, Y., Noda, T., Kubo, A. and Tsukita, Sh. (2002) Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: A lesson from claudin-1-deficient mice. *J. Cell Biol.* 156: 1099-1111.
- Sasaki, H., Matsui, C., Furuse, K., Mimiiri-Kiyosue, Y., Furuse, M. and Tsukita, Sh. (2003) Dynamic behavior of paired claudin strands within apposing plasma membranes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 3971-3976.
- Nitta, T., Hata, M., Gotoh, S., Seo, Y., Sasaki, H., Hashimoto, N., Furuse, M. and Tsukita, Sh. (2003) Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice. *J. Cell Biol.* 161: 653-660.
- Asano, A., Asano, K., Sasaki, H., Furuse, M. and Tsukita, Sh. (2003) Claudins in *Caenorhabditis elegans*: their distribution and barrier function in the epithelium. *Curr. Biol.* 13: 1042-1046.
- 【総論】  
 Tsukita, Sh., Tsukita, Sa., Nagafuchi, A. and Yonemura, S. (1992) Molecular linkage between cadherins and actin filaments in cell-to-cell adherens junctions. *Curr. Opin. Cell Biol.* 4: 834-839.
- Tsukita, Sh., Itoh, M., Nagafuchi, A., Yonemura, S. and Tsukita, Sa. (1993) Submembranous junctional plaque proteins include potential tumor suppressor molecules. *J. Cell Biol.* 123: 1049-1053.
- Tsukita, Sh. and Furuse, M. (1999) Occludin and claudins in tight junction strands: Leading or supporting players? *Trends Cell Biol.* 9: 268-273.
- Tsukita, Sh., Furuse, M. and Itoh, M. (1999) Structural and signaling molecules come together at tight junctions. *Curr. Opin. Cell Biol.* 11: 628-633.
- Tsukita, Sh. and Furuse, M. (2000) Pores in the wall: Claudins constitute tight junction strands containing aqueous pores. *J. Cell Biol.* 149: 13-16.
- Tsukita, Sh., Furuse, M. and Itoh, M. (2001) Multi-functional strands in tight junctions. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 2: 285-293.
- Tsukita, Sh. and Furuse, M. (2002) Claudin-based barrier in simple and stratified cellular sheets. *Curr. Opin. Cell Biol.* 14: 531-536.