

クローディン 27 種類の発見と疾患との関係

帝京大学 先端総合研究機構 月田早智子

肌や臓器などを覆う上皮細胞シートが細胞間バリア機能確立し、上皮バリアとして機能するためには、上皮細胞間接着装置であるタイトジャンクション(TJ)が必要不可欠です。私共では、TJについての、分子細胞生物学的研究を推進してきました。その中で、TJを構成する細胞間接着分子クローディン(Cldn)の27種類のファミリーメンバーを同定しました。

Cldnは、細胞間接着を担うと共に、細胞間バリアを構築し得る唯一の分子種です。27種類のCldnは、臓器ごとに様々な種類と量の組み合わせで発現し、TJ細胞間バリア能が構築されます。私共は、CldnのKOあるいはKDマウスにより、細胞間バリア機能が損なわれて多様な病態が生じることを解明する研究に傾注しました。Cldn2, Cldn3各々のKOマウスで、コレステロール胆石が発症。Cldn7KOマウスでは潰瘍性大腸炎が発症。Cldn1KDマウスやCldn3KOマウスで皮膚のアトピーが発症。そして、Cldn18.2KOマウスでは胃炎や年齢に伴い胃腫瘍が発症し、Cldn18-1KOマウスでは肺での易感染性という症状が現れることなどを示しました。このようにCldnの発現異常により生体機能異常をきたし、様々な病態を誘発しますが、電解質代謝異常に関わる症状や組織構築異常に関わる症状なども含め、臓器や上皮細胞の種類によってその表現型は異なります。

また、国内外の近年の研究で、生体の内外状況によりTJ細胞間バリアが変化する際のCldnの役割も示されています。例えば、胃内のpHの変化により胃細胞の細胞間バリアが変化する時、CldnのTJへの取り込みが変化することや、感染が起こって細胞間バリアが脆弱になる時にTJのCldn構成が変化します。このように、細胞間バリアの変化のみならず、TJ構築そのものも変化します。その関連で、EMTが起こった細胞において、Cldnの発現や分布が変化することがよく知られています。このことはがん化との関わりで重要であり、がん治療においてCldnが注目されている昨今の事情から、刮目すべき事象といえます。

Cldn27種類の発見やその疾患との関わりについての基礎研究が、本セミナーを通し、がん研究の治療におけるCldnの役割についての理解を深める機会となれば幸いです。