

Caco-2 細胞におけるタイトジャンクション開閉時での遺伝子発現変動の解析
○苅込 亜美¹, 小泉 直也¹, 佐々木 杏沙¹, 藤井 まき子¹, 近藤 昌夫²,
八木 清仁², 渡辺 善照¹(¹昭和薬大, ²阪大院薬)

【緒言】これまでに、消化管粘膜組織からの難吸収性薬物の吸収率改善を目的に、種々の物質・分子を利用した吸収促進法を開発し、動物レベルでの吸収促進効果を報告してきた。また、これまで報告してきた多くの吸収促進剤は、消化管粘膜上皮細胞間に存在するタイトジャンクション (TJ) を開口させることで薬物吸収を向上させることを示し、TJ 開口の詳細なメカニズムも明らかとなりつつある。しかしながら、吸収促進剤により引き起こされる TJ の開口は、消化管上皮細胞においては大きなストレスになると考えられる。そこで、本研究では、TJ 開閉時における消化管上皮細胞の各種 mRNA 発現量を網羅的に解析し、TJ 開口による遺伝子レベルでの細胞応答について検討した。

【実験方法】ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞をトランズウェルに播種し、TJ の形成を膜電気抵抗値を指標に経時的に測定した。膜電気抵抗値が十分に上昇した後に、TJ 開口分子である *Clostridium perfringens* enterotoxin の C 末端断片 (C-CPE) を 18 時間作用させた。TJ が十分に開口したことを確認した後、C-CPE を除去し 24 時間培養することで、再度 Caco-2 細胞に TJ を形成させた。各状態での Caco-2 細胞より RNA を回収し、マイクロアレイ解析において各種 mRNA の変動を網羅的に解析した。

【結果・考察】マイクロアレイ解析の結果より、TJ 開口時に著しい発現変動を示した遺伝子群として CEACAM および MMP ファミリーが検出された。また、これら遺伝子ファミリーは C-CPE 除去後に TJ が再形成されることで、C-CPE 作用前の発現量と同程度まで復帰することから、TJ 開口というストレスへの消化管上皮細胞応答に関連していると考えられる。