

Claudin-4 modulatorの同定を目指したclaudin発現モニタリングシステムの開発
○渡利 彰浩¹, 近藤 昌夫¹, 八木 清仁¹(¹阪大院薬)

【目的】Claudin (CL)はtight junctionの構造やバリア機能に必須な膜タンパク質である。現在までに27種類のCLが報告されており、その発現や機能には組織特異性がある。CL-4は腸管粘膜上皮組織でのバリア機能を担っており、その機能調節により腸管からの物質透過性制御が可能である。また、CL-4発現低下によるバリア機能低下は炎症性腸疾患の発症に関与していることが知られている。さらに、CL-4は様々ながんにおいて発現変動が報告されていることから、CL-4は創薬ターゲットとして注目されている。本研究では、CL-4 reporter 遺伝子を利用した簡便なCL-4発現モニタリングシステムを構築し、CL-4 modulatorの同定を試みた。

【方法】CL-4 遺伝子の転写開始上流領域を組み込んだCL-4 reporter 遺伝子を作製し、本遺伝子を発現させたMCF7細胞を利用して約88種類の化合物からreporter活性を変動させるものを探索した。Reporter活性を変化させた化合物は、RT-PCR、ウエスタンブロット法によりCL-4発現への影響を確認した。上皮細胞バリア制御活性は、ヒト腸管上皮細胞の単層膜培養系を用いたTER assayにより検討した。

【結果・考察】CL-4 reporter 活性を低下させる化合物としてpotassium carbonate、上昇させる化合物としてthiabendazole、carotene、curcuminを同定した。これらの化合物はレポーター活性と相関したCL-4発現調節作用を有し、さらに腸管上皮細胞でのバリア機能制御活性を示した。以上の結果、本研究において開発したスクリーニングシステムによりCL-4 modulatorの同定に成功した。本スクリーニング系により同定した化合物は、腸管での粘膜吸収促進剤や炎症性腸疾患の治療薬などに利用することが期待できる。