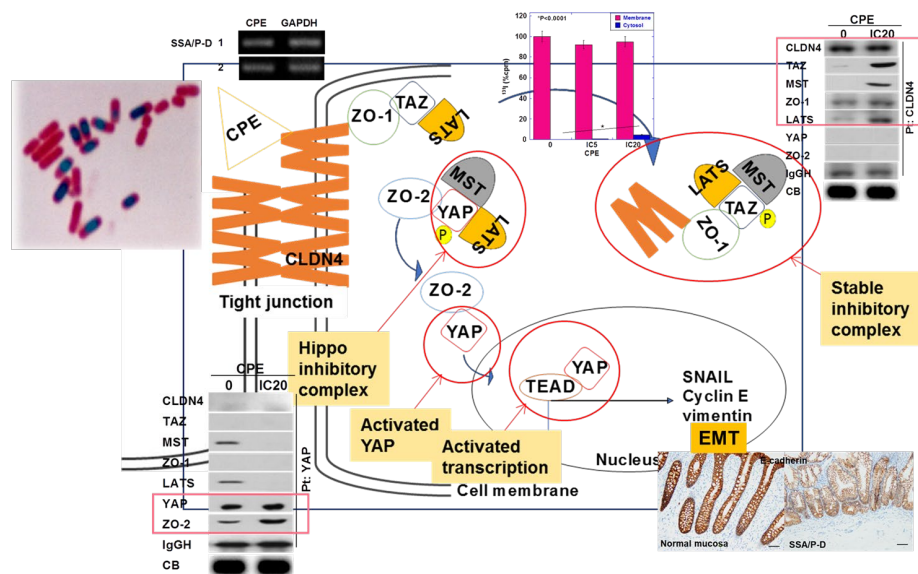


研究紹介

非タイトジャンクション・クローディン 4 の機能

クローディン 4 は、タイトジャンクションを形成する上皮性グローデインの 1 つであり、通常は細胞膜に存在します。しかし最近クローディンがタイトジャンクション以外に存在して細胞結合以外の役割を果たすことに注目が集まっています(1)。私たちは、細胞膜に存在するもののタイトジャンクションに関与しないクローディン 4 が、インテグリンの結合パートナーとして作用し、FAK を介した幹細胞を促進シグナルを惹起することを見出しました(2)。ウェルシュ菌により障害されたタイトジャンクションからクローディン 4 は解離し細胞質内に移行します。細胞質内のクローディン 4 は ZO2 とともに YAP に結合し核内に移行します(3)。あるいは、ZO1、TAZ や hippo 抑制系のタンパクと複合体を形成し YAP を遊離することでその核内移行を促進します(4)。また、ephrin A1 により活性化された EphA2 と PKC ϵ はクローディン 4 をリン酸化し YAP とともに核移行します(5)。このようにして核移行した YAP は上皮間葉移行と幹細胞性を促進しがんの悪性度を増加します。

Welsh菌毒素(CPE)は癌細胞にEMTを誘導する



ウェルシュ菌毒素の CPE はタイトジャンクションを障害しクローディン4を細胞に移行させる。そこでクローディン 4 は HIPPO 抑制系の MST、LATS、ZO-1 そして HIPPO 活性系の TAZ と複合体を形成します。一方、もう一つの HIPPO 活性形の YAP は抑制系から解放され ZO-2 と結合し核内に移行し、上皮間葉移行 (EMT) 関連遺伝子の発現を促進します。

文献

1. Fujiwara-Tani R*, Mori S, Ogata R, Sasaki R, Ikemoto A, Kishi S, Kondoh M, Kuniyasu H*
A review: Claudin-4 as a molecular target for cancer therapy.

Int J Mol Sci - Latest Review Papers in Molecular Pharmacology, 24(6): 5494, 2023
doi: 10.3390/ijms24065494

2. Nishiguchi Y, Fujiwara-Tani R, Sasaki T, Luo Y, Ohmori H, Kishi S, Mori S, Goto K, Yasui W, Sho M*, Kuniyasu H*

Targeting claudin-4 enhances CDDP-chemosensitivity of gastric cancer
Oncotarget 10 (22): 2189-2202, 2019.
doi: 10.18632/oncotarget.26758

3. Nakashima C, Yamamoto K, Kishi S, Sasaki T, Ohmori H, Fujiwara-Tani R, Mori S, Kawahara I, Nishiguchi Y, Mori T, Kondoh M, Luo Y*, Kirita T*, Kuniyasu H*

Clostridium perfringens enterotoxin induces claudin-4 to activate YAP in oral squamous cell carcinomas
Oncotarget 11(4): 309-321, 2020.
doi: 10.18632/oncotarget.27424

4. Fujiwara-Tani R, Fujii K, Mori S, Kishi S, Sasaki T, Ohmori H, Nakashima C, Kawahara I, Nishiguchi Y, Mori T, Sho M, Kondoh M, Luo Y, Kuniyasu H*

Role of Clostridium perfringens enterotoxin on YAP activation in colonic sessile serrated adenoma/polyp with dysplasia
Int J Mol Sci, Molecular Biomarkers in Colorectal Adenocarcinoma. 21(11):E3840, 2020.
doi: 10.3390/ijms21113840

5. Owari T, Takamitsu Sasaki T, Fujii K, Fujiwara-Tani R, Kishi S, Mori S, Mori T, Goto K, Kawahara I, Nakai Y, Miyake M, Luo Y, Tanaka N, Kondoh M, Fujimoto K*, Kuniyasu H*

Role of nuclear claudin-4 in renal cell carcinoma.
Int J Mol Sci-Molecular Research on Urology 2.0, 21(21): 8340, 2020.
doi: 10.3390/ijms21218340