

研究区分	教員特別研究推進（地域振興）
------	----------------

研 究 テーマ	腸管バリア機能の維持におけるクローディンファミリーの役割とバックアップ機構の解明				
研究組織	代 表 者	所属・職名	食品栄養科学部・准教授	氏名	林 久由
	研究協力者	所属・職名	食品栄養科学部・助教	氏名	ヘムストック ウェンディ
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	食品栄養科学部・准教授	氏名	林 久由

講演題目
腸管バリア機能の維持におけるクローディンファミリーの役割とバックアップ機構の解明
研究の目的、成果及び今後の展望
静岡県では健康寿命と平均寿命の間に約 10 年の差が存在しており、この差の縮小には栄養吸収機能と腸管バリア機能の維持が重要である。特に腸管は、外界と直接接する最大の臓器であり、小腸は絨毛および微絨毛構造により約 20～30m²に達し、腸管全体として数十 m²に及ぶ広大な表面で外界と接している。その一方で、腸上皮は単層上皮からなる極めて薄い構造であり、外界からの有害物質の侵入を防ぎつつ、栄養素や電解質の効率的な吸収を担うという、相反する機能を同時に果たしている。この高度な機能は、上皮細胞間に形成されるタイト結合（tight junction ; TJ）によって支えられており、TJ は単なる物理的バリアではなく、イオンや水などの透過性を動的に制御する機能的構造体であると考えられている。しかしながら、その分子基盤、とりわけ主要構成因子であるクローディンファミリーの機能分担や相互作用の全体像については未解明な点が多い。そこで本研究では、クローディンファミリーに着目し、その階層性および相補的機能の解明を目的とした。マウス小腸にコレラ毒素を投与した結果、傍細胞部イオン透過性は低下し、バリア型クローディン 4 および 7 が TJ 領域へ集積した。これは、急性刺激に応答してバリア機能を強化する方向への再構築が生じることを示すものである。さらに細胞発現系において、チャネル型クローディン 15 はクローディン 7 との共発現により透過性が抑制され、クローディン間相互作用による機能制御の存在が示唆された。また、細胞外基質の硬さはクローディン 7 の細胞内局在を変化させ、力学的刺激が TJ 構造の再編成に関与する可能性が示された。 加えて、3 細胞部 TJ 構成因子である Angulin-1 欠損マウスでは、クローディン 4 および 7 の TJ 集積が亢進していた。この結果は、3 細胞部 TJ と 2 細胞部 TJ が相補的に機能し、バリア機能を補償するバックアップ機構の存在を支持するものである。さらに、チャネル型クローディン 2 と 15 の比較から、クローディン 2 がより高いイオン選択性を有することが明らかとなり、絨毛-陰窩軸における機能分担の違いが示唆された。 以上より、腸管 TJ は静的な構造ではなく、外的刺激や力学環境に応じて再編成される動的システムであり、クローディンファミリーは階層性と相補性に基づき、バリア機能と物質輸送を状況依存的に最適化していることが明らかとなった。今後は、老化に伴う組織硬化がクローディン発現および局在に与える影響を明らかにし、腸管バリア機能低下の新たな制御機構の解明と健康寿命延伸に向けた応用展開を目指す。