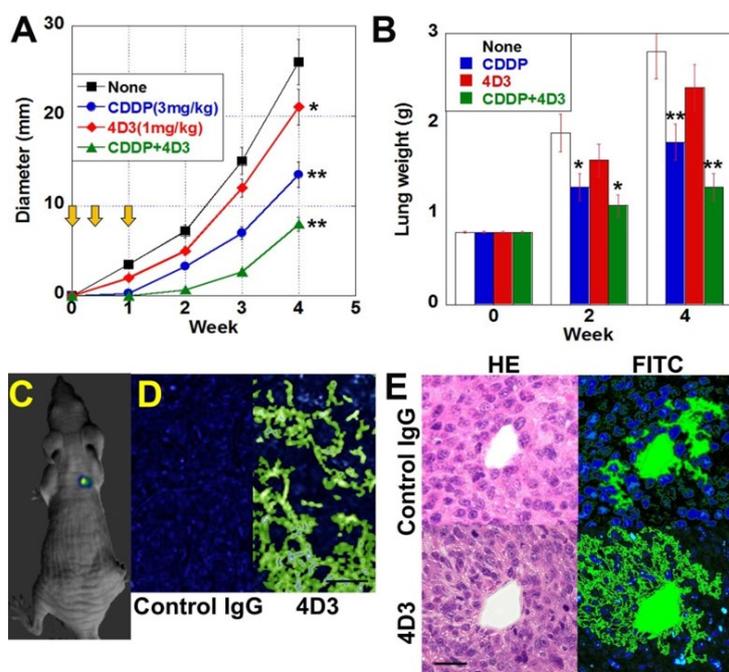


## 研究紹介

### タイトジャンクションの標的化によるがんの抑制

タイトジャンクションは、上皮性の細胞においては、細胞間の接着とともに物質移動を制御しています。Claudin-4 は上皮性タイトジャンクションの中でも主たる役割を果たしています。一方、多くの固形癌においても過剰発現が認められています。われわれは、この Claudin-4 を標的としてがん治療ができないかと考えました。そこで、大阪大学薬学部の近藤昌夫教授とのコラボレーションで、近藤教授らが樹立した抗 Claudin-4 細胞外ドメイン抗体を用いて検討を行いました。膀胱癌(1)、胃癌(2)、膵癌(3)、乳癌(4)、大腸癌(5)において、Claudin-4 は過剰発現しており、腫瘍内への薬剤の浸透を阻害していました。抗 Claudin-4 細胞外ドメイン抗体は、癌細胞に対する直接効果とともにタイトジャンクションを障害することによる抗がん剤の腫瘍内への移行を促進し、抗がん剤の抗腫瘍効果を促進しました。このような効果は抗体薬でも認められました。



抗がん剤シスプラチン(CDDP)に抗 Claudin-4 細胞外ドメイン抗体(4D3)を併用することで、CDDP 単独よりも皮下腫瘍の増大は抑制され(A)、肺転移も低下した(C)。4D3 を投与することで血中に投与した蛍光色素(緑色)はマウス皮下腫瘍内に対照の IgG よりも著明に多く分布し(C,D)、組織内により広く浸透した(E)。

## 文献

1. Kuwada M, Chihara Y, Luo Y, Li X, Nishiguchi Y, Fujiwara R, Sasaki T, Fujii K, Ohmori H, Fujimoto K, Kondoh M, Kuniyasu H\*  
Pro-chemotherapeutic effects of antibody against extracellular domain of claudin-4 in bladder cancer  
Cancer Lett 369(1):212-21, 2015.  
doi: 10.1016/j.canlet.2015.08.019.
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. Sasaki T, Fujiwara-Tani R, Kishi S, Mori S, Luo Y, Ohmori H, Goto K, Nishiguchi Y, Mori T, Sho M, Kondo M, Kuniyasu H\*  
Targeting claudin-4 enhances chemosensitivity of pancreatic ductal carcinomas.  
Cancer Med 8(15):6700-6708, 2019  
doi:10.1002/cam4.2547
4. Luo Y, Kishi S, Sasaki T, Ohmori H, Fujiwara-Tani R, Mori S, Goto K, Nishiguchi Y, Mori T, Kawahara I, Kondoh M, Kuniyasu H\*  
Targeting claudin-4 enhances chemosensitivity in breast cancer.  
Cancer Sci 111(5):1840-1850, 2020.  
doi: 10.1111/cas.14361
5. Fujiwara-Tani R, Sasaki T, Luo Y, Ohmori H, Nishiguchi Y, Kishi S, Mori S, Goto K, Kondoh M, Kuniyasu H\*  
Anti-claudin-4 extracellular domain antibody enhances the antitumoral effects of chemotherapeutic and antibody drugs in colorectal cancer  
Oncotarget 9(100):37367-37378, 2018  
doi: 10.18632/oncotarget.26427