

56 上皮細胞の増殖・分化制御破綻がもたらす疾患発症機構

深見 希代子

イノシトールリン脂質代謝のトリガーを引く酵素ホスホリパーゼ C $\delta$ 1 (PLC $\delta$ 1) が細胞の増殖・分化を制御し、その破綻が上皮細胞の特徴である細胞接着の異常をもたらし、がん細胞の悪性化や表皮バリア機能異常を伴う炎症性皮膚炎を発症するという仮説の検証を目的とした。

PLC $\delta$ 1 が細胞接着に重要な E-カドヘリンの発現を誘導し、大腸がん細胞の浸潤転移を阻害すること、大腸癌臨床検体で PLC $\delta$ 1 の発現が顕著に減少し PLC $\delta$ 1 ががん抑制因子として機能していることを、PLC $\delta$ 1 の過剰発現や発現抑制による増殖性や運動・浸潤性、ヌードマウスを用いたがん細胞移植実験等により明らかにした。また PLC $\delta$ 1 の活性制御を受ける下流シグナル PKC アイソフォームの探索を行ったところ、大腸癌細胞において、PLC $\delta$ 1 は特定の PKC アイソザイムをそれぞれ活性化・不活性化することを見出した。

一方、PLC $\delta$ 1 の欠損又は発現抑制が表皮細胞の増殖・分化のバランスを崩し、表皮バリア機能の異常を引き起こす事を、遺伝子欠損マウスや三次元培養（人工皮膚モデル）を用いた *in vivo*、*in vitro* の実験系により明らかにした。バリア機能の低下の原因として、角質バリアの形成に重要なフィラグリンの発現変化やタイトジャンクションの形成不全が生じていた。

こうした結果は、PLC $\delta$ 1 が様々な細胞接着機構を制御し、その破綻ががん細胞の悪性化や表皮バリア機能異常を伴う炎症性皮膚炎を誘導する事を示唆している。今後 PLC $\delta$ 1 を治療標的とした薬剤の開発に繋がると期待できる。

PLC $\delta$ 1 遺伝子発現抑制は、タイトジャンクションの形成不全を誘導する

