

## 論文内容の要旨

論文提出者	(氏名) 二階堂 美咲
論文題目	Anisomycin, a JNK and p38 activator, suppresses cell-cell junction formation in 2D cultures of K38 mouse keratinocyte cells and reduces claudin-7 expression, with an increase of paracellular permeability in 3D cultures
(論文内容の要旨)	
研究目的	
<p>非角化重層扁平上皮である口腔粘膜上皮のケラチノサイトは、口腔からの様々な刺激に晒されている。ストレス応答MAPK (JNKおよびp38) は、種々の刺激によって活性化され、ケラチノサイトにおけるタイト結合 (TJ) の形成および分解に関与する。そこで我々は、マウスケラチノサイト (K38細胞) の二次元 (2D) 培養系での細胞間結合の形成過程、および、3D培養系での非角化重層上皮形成過程におけるストレス応答MAPKのTJに対する効果を調べた。</p>	
材料および方法	
<p>K38の2D培養系で、アニソマイシン (AM) により0時間から12時間まで細胞を処理し、蛍光免疫染色にて調べた。その後、3D培養系にて、K38をセルカルチャーインサートの膜上に直接播種し、0 nM, 30 nM, 50 nMのAMを加えた分化培地で気液界面培養し、2週間で固定、包埋した。HE染色、蛍光免疫染色、イムノブロット、細胞間電気抵抗値により解析した。</p>	
結果	
<p>2D培養系では、JNK及びp38の活性化剤であるAMは、細胞間結合が成熟するのを阻害した。一方、3D培養系では、AM処置2週間でp38のみが活性化し、最表層の細胞の扁平化を抑制し、TJが形成される部位に相当する重層上皮最表層のZO-1陽性スポットからTJ膜蛋白CLDN7が消失し、細胞間電気抵抗値が減少した。</p>	
考察	
<p>以上の結果から、JNKの活性化は細胞間結合形成過程でその成熟を阻害し、p38の活性化は重層構造の形態形成、CLDN7の発現・局在および細胞間透過性に影響することがわかった。</p>	
結論	
<p>ストレス応答 MAPK を活性化する様々な口腔由来の慢性刺激は、ケラチノサイトの細胞間結合を弱め、TJ 関連疾患に関与する可能性があると考えられる。</p>	