OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Claudin-3 regulates bile canalicular paracellular barrier and cholesterol gallstone core formation in mice
Author(s)	今里, 光伸
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/73458
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）	今里　光伸		
論文審査担当者		（職）	氏　　名
	主　査	大阪大学教授	月田 早智子
	副　査	大阪大学教授	古井 英一
	副　査	大阪大学教授	蘭池 宇

論文審査の結果の要旨

タイトジャンクション(TJ) は上皮細胞間バリア特性を制御しており、その分子基盤は主にclaudinファミリー蛋白質により構築される。肝臓では肝細胞TJ にclaudin-3 (Cldn3) が最も多く発現している。申請者らがCldn3ノックアウトマウス (Cldn3KO) を作製し解析したところ、Cldn3KOではリン酸カルシウムからなる胆石を約20%に認め、また、肝細胞TJでのリン酸イオンの透過性が増加していた。本Cldn3KOマウスではコレステロールの過剰摂取により、コレステロール胆石を高頻度に認めたことから、Cldn3は肝細胞TJのリン酸イオンの透過性を制御することにより肝胆道系での恒常性を維持していることが確認された。一般的にリン酸カルシウムは食品添加物などに多く含まれ、コレステロール胆石の核となることが知られている。またCldn3は加齢とともに、肝臓での発現が減少することから、Cldn3が食事内容や加齢に関連して、コレステロール胆石を発症させる大きな役割を果たしている可能性が今回の研究で明らかになった。以上の研究論文の成果は、胆石の発症機序の解明と予防につながるものであり、博士（医学）の学位授与に値する。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　　名 Name	今里　光伸
論文題名 Title	Claudin-3 regulates bile canalicular paracellular barrier and cholesterol gallstone core formation in mice (クローディン-3は毛細胆管の細胞間バリアとコレステロール胆石形成を制御している)

論文内容の要旨(Abstract of Thesis)

〔目　的(Purpose)〕

Most cholesterol gallstones have a core consisting of inorganic and/or organic calcium salts, although the mechanisms of core formation are poorly understood. Here we examined whether the paracellular transport of ions at hepatic tight junctions is involved in the core formation of cholesterol gallstones, with particular interest in the role of phosphate ion, a common food additive and preservative.

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

We focused on claudin-3 (Cldn3), a paracellular barrier-forming tight junction protein whose expression in mouse liver decreases with age. Since Cldn3-knockout mice show gallstone diseases, we used them to assess the causal relationship between paracellular phosphate ion transport and the core formation of cholesterol gallstones.

In the liver of Cldn3-knockout mice, the paracellular phosphate ion transport through hepatic tight junctions was significantly increased, resulting in calcium phosphate core formation. Cholesterol overdose caused cholesterol gallstone disease in these mice.

〔総　括(Conclusion)〕

We revealed that in the hepatobiliary system, Cldn3 functions as a paracellular barrier for phosphate ions, to help maintain biliary ion homeostasis. We provide in vivo evidence that elevated phosphate ion concentrations play a major role in the lifestyle- and age-related risks for cholesterol gallstone disease under cholesterol overdose.