

# Claudin

## Claudin

久保田 洋平<sup>1</sup>／川添 彬人<sup>1</sup>／設楽 紘平<sup>2</sup>

Yohei Kubota

Akihito Kawazoe

Kohei Shitara

国立研究開発法人国立がん研究センター東病院消化管内科<sup>1</sup>／医長<sup>2</sup>

### SUMMARY

Claudin(クローディン, CLDN)は、細胞間結合様式の1つであるタイトジャンクションの形成に関与する主要な膜蛋白質である。細胞間接着構造の形成を担っており、24種類ものアイソフォームが同定されている。CLDNの発現レベルはさまざまながんにおいて異なることが報告されているが、CLDNの発現異常は機能低下を伴いタイトジャンクションの脆弱化と関連し、がんの浸潤や転移に関与することが示唆されている。

CLDNファミリーの1つであるCLDN18.2は、正常組織では胃粘膜にきわめて特異的に発現し

ている一方で、多くのがん種で異所性に発現している。また、CLDNは細胞膜の外側に局在しモノクローナル抗体が結合可能な構造をしている。これらの特性からCLDN18.2を標的としたモノクローナル抗体薬であるIMAB362が近年開発された。

胃がんにおいて、第Ⅱ相臨床試験でIMAB362の有効性が示されており、IMAB362と化学療法の併用効果を検討する第Ⅲ相臨床試験が進行中である。IMAB362は胃がんのみならず多くのがん種で効果が期待できる有望な新規薬剤であり、今後の臨床試験の結果が待たれる。

### KEY WORDS

◆Claudin  
Claudin◆Claudin18.2  
Claudin18.2◆IMAB362  
IMAB362◆zolbetuximab  
zolbetuximab◆胃がん  
gastric cancer

Claudins (CLDNs) are a family of major membrane proteins that form the components of the tight cell junctions. They form intercellular adhesion structure, and as many as 24 isoforms have been identified. The expression of CLDN has been reported to be altered in various cancers, and the abnormal expression/function of CLDN is associated with weakening of tight junctions, which may lead to cancer invasion and metastasis. The CLDN family member CLDN18.2 is highly expressed specifically in gastric mucosa in normal tissues, but it is ectopically expressed in many cancers. In addition, CLDN is localized outside the cell membrane and has a structure capable of binding to monoclonal antibodies. Based on these characteristics, IMAB362, a monoclonal antibody drug targeting CLDN18.2, has recently been developed.

The efficacy of IMAB362 on gastric cancer has been demonstrated in phase II trials, and phase III study is ongoing to investigate the combined effect of IMAB362 and chemotherapy. IMAB362 is a promising new drug that can be expected to show antitumor activity not only for gastric cancer, but also for many other cancers, and the results of future clinical trials are anticipated.

## Claudin

Claudin(CLDN)は、細胞間結合様式の1つであるタイトジャンクションの形成に関与する主要な膜蛋白質であり、1998年に京都大学の月田承一郎氏らによってはじめて報告された<sup>1)</sup>。

タイトジャンクションは上皮や内皮細胞において隣り合う細胞をつなぎ、さまざまな分子が細胞間を通過するのを防ぐ細胞間接着構造であり、膜蛋白質としてオクルディン、トリセルリン、CLDNファミリーがタイトジャンクションに局在している。CLDNは、4つの膜貫通ドメインと2つの

細胞外ループ(N末端とC末端)をもつ分子量20~27kDaの小さな膜蛋白質であり、ストランド(接着構造)形成を担い、細胞間の分子の流れをコントロールする傍細胞バリアを構築している(図1)<sup>2)</sup>。なお、Claudinはラテン語のclaudere(閉まるという意味)から名付けられた<sup>3)</sup>。

CLDNファミリーは、24種類ものアイソフォームが同定されている<sup>4)-7)</sup>。CLDNの発現パターンは組織特異的であるが、ほとんどの組織は2種類以上のCLDNを有し、さまざまなコンビネーションでタイトジャンクション鎖を形成している<sup>2)</sup>。