

2025 年 11 月 5 日

27 種類のクローディンがつくる 上皮細胞間バリアの多様性を解明 ～網羅的解析から「新たなクローディン機能分類軸」を提唱～

<概要>

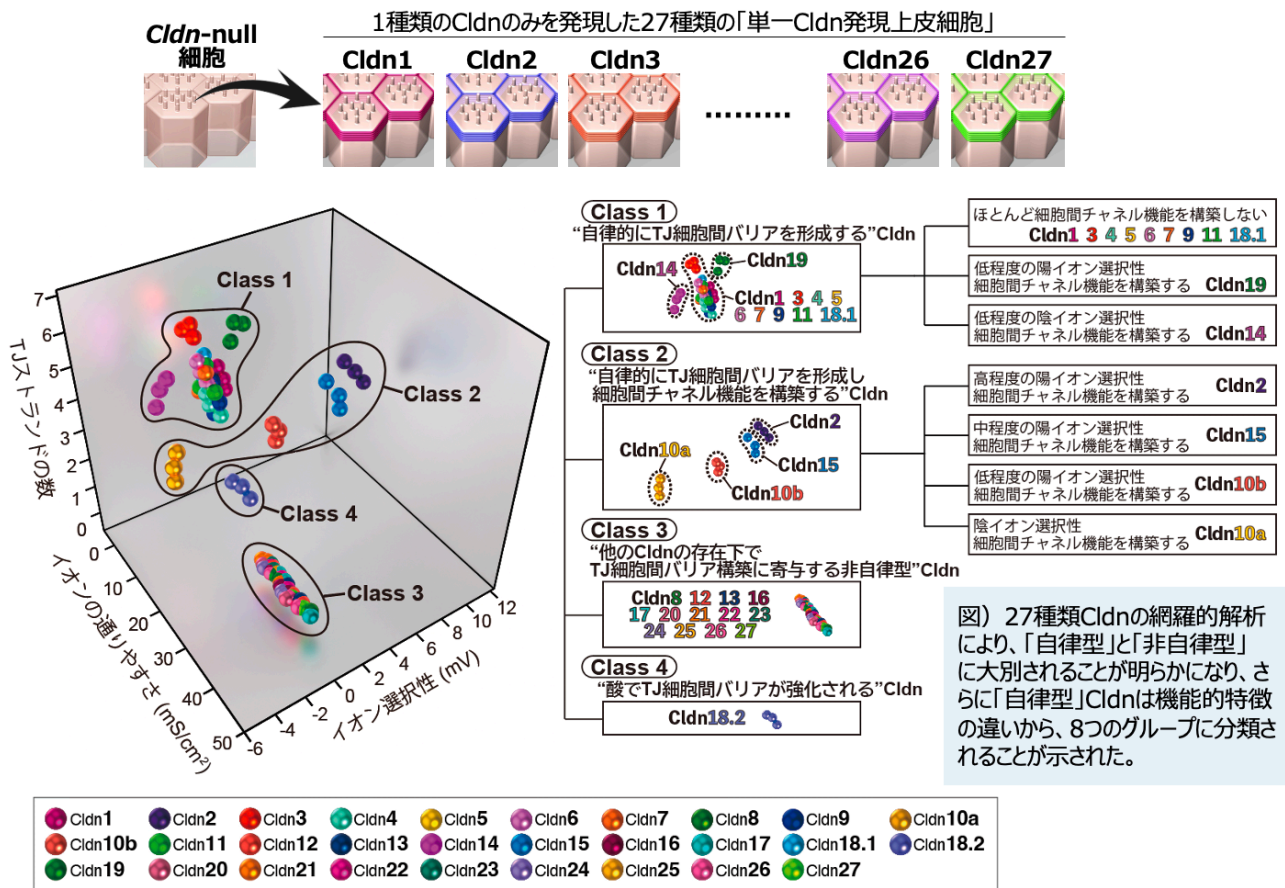
帝京大学先端総合研究機構教授 月田早智子、同機構助教 柏原宏香、帝京大学医学部准教授 田村淳、同学部助教 田中啓雄（研究当時）らの研究グループは、27 種類クローディン（Claudin: Cldn）※¹ の各々単一種で構築されるタイトジャンクション（TJ）※² の上皮細胞間バリア※³ 機能の特性の多様性について、世界で初めて明らかにしました。

本研究成果は 2025 年 11 月 1 日（土）3 時（日本時間）に、米国科学誌「Science Advances」（オンライン）に掲載されました。

上皮細胞がその側面で TJ により強固に接着すると、生体内の大小さまざまな区画を仕切る上皮バリア※⁴ を形成します。TJ の上皮細胞間バリアを構成する唯一の分子種である Cldn は 27 種類存在し、その組み合わせによって臓器ごとに異なる特徴的な上皮バリア機能を構築します。月田教授らの研究グループは、Cldn を全く発現しない上皮細胞を確立し TJ 細胞間バリア機能が完全に消失することを示しました。また、27 種類の Cldn を 1 種類ずつ発現する細胞を作製し、各々の Cldn により構築される TJ による上皮細胞間バリアについて、形態学的・生理学的・細胞生物学的に解析した結果、Cldn 単独で TJ 細胞間バリアを構築する「自律型」と、他の Cldn により構築された上皮細胞間バリア存在下でのみ TJ 細胞間バリア構築に寄与する「非自律型」に大別されることを明らかにしました。さらに「自律型」Cldn は、図に示される 8 つの機能型グループに分類されることを発見しました。この分類では、Cldn が基本的に TJ 上皮細胞間バリアを構築しますが、中には、イオンが透過する「細胞間チャンネル機能」を構築する Cldn も存在しており、イオンの性質や透過性の程度により、これらの Cldn は異なる機能型グループに分けられることが示されました。これにより、Cldn により上皮細胞間バリアの多様性が生み出される原理が明らかになりました。

<研究の背景>

人間の体は、脳、肺、腸という大きな区画から毛細血管などの小区画まで、大小さまざまな区画で構成されます。それぞれの区画が絶えず変化する外部環境に適応し至適に維持され、各々の区画の生体機能が構築されます。このような各区画の仕切りを作る役割を担っているのが「バリア機能」のある「上皮細胞シート」※⁵ としての「上皮バリア」です。上皮バリアでは、上皮細胞同士が互いに側面で結合し、「タイトジャンクション（TJ）」と呼ばれる構造で強固に接着して物質の通過を制限する「上皮細胞間バリア」が重要な役割を果たします。TJ 細胞間バリアを構築する唯一の分子種は「クローディン（Claudin: Cldn）」です。月田教授らの研究グループは、ヒトやマウスで、Cldn が 27 種類の分子種によりファミリーを形成しており、臓器ごとに異なる組み合わせで発現することを示してきました。この多様な発現パターンが、臓器特異的な TJ 細胞間バリアの違いを生み出します。そして、TJ 細胞間バリアの異常は、炎症・がん・代謝異常など、いろいろな病態を引き起こします。しかしながら、多様な上皮細胞間バリアにおける各々の Cldn の機能の違いについての統合的な解析は行われてきませんでした。



＜研究の内容＞

月田教授らの研究グループは、まずCldnを全く発現しない培養上皮細胞「Cldn-null細胞」を新たに確立しました。さらに、このCldn-null細胞に27種類のCldnをそれぞれ1種類ずつ発現させた「単一Cldn発現上皮細胞」を作製し、27種類すべてのCldnの各々で構築される上皮細胞間バリア機能の特性を網羅的に解析しました。その結果、Cldnは単独でTJ細胞間バリア機能を構築できる「自律型」と、他のCldnと共に存在することで初めて機能を発揮する「非自律型」に分類することができ、さらに自律型Cldnは、機能的特徴の違いから8種類のグループに分類できることが明らかになりました。生体内では、一上皮細胞内に複数のCldnの発現がみられ、多様な上皮バリアが創出されています。今回の成果は、従来のTJ細胞間バリアを構築する「バリア型」と「チャネル型」というCldnの2局分類を大きく発展させ、CldnによるTJ上皮細胞間バリアの多様性創出の原理に迫るものです。

＜研究成果の意義＞

これまで部分的にしか理解されていなかったTJ上皮細胞間バリアを構築するCldnの分子機能の多様性の全体像を世界で初めて統合的に示しました。この知見は、上皮バリアの多様性をCldn分子の発現の多様性で明らかにする基盤となるだけでなく、将来的には、上皮バリア機能異常を伴う疾患原理の解明とその新たな治療法の開発など、応用研究への展開が期待されます。

＜特記事項＞

本研究は、日本学術振興会（JSPS）特別推進研究「JP19H05468」（研究代表者：月田早智子 教授）、日本学術振興会（JSPS）基盤研究(B)「JP19H03453」（研究代表者：田村淳 准教授）、日本学術振興会（JSPS）基盤研究(C)「JP24K09458」、若手研究「JP21K15092」、若手研究「JP19K16126」

（研究代表者：田中啓雄 助教）、公益財団法人 武田科学振興財団（研究代表者：月田早智子 教授）、公益財団法人 コーセーコスメトロジー研究財団（研究代表者：月田早智子 教授）の助成により行われました。

本研究成果は2025年11月1日（土）3時（日本時間）に米国科学誌「Science Advances」（オンライン）に掲載されました。

・タイトル：“Functional landscape of mechanistic diversity in 27 claudin family members at tight junctions”

・著者：Hiroka Kashiwara, Hiroo Tanaka, Manabu Kitamata, Gen Shiratsuchi, Tatsuya Katsuno, Kazuto Tsukita, Tomoki Nishida, Mayumi Hamasaki, Fabian Eisenstein, Hiroshi Suzuki, Shun Nakamura, Koji Aoyama, Takeshi Yagi, Radostin Danev, Yoshinori Fujiyoshi, Atsushi Tamura, and Sachiko Tsukita

・DOI：10.1126/sciadv.adx7431

・URL：<https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.adx7431>

<用語説明>

※1 クローディン（Claudin: Cldn）

タイトジャンクション（TJ）の細胞間バリアを構築する唯一のタンパク質種で、ヒトやマウスでは、分子量約20～30kDの27種類の4回膜貫通タンパク質のファミリーメンバーでクローディンファミリーを構成する。

※2 タイトジャンクション（TJ）

上皮細胞間の最もアピカル側で隣り合う細胞同士を隙間なく密着させる細胞接着装置。主にCldnなどの膜タンパク質とそれを裏打ちするタンパク質で構築される。

※3 上皮細胞間バリア

上皮細胞間に構築されたTJによって作られる物質の通過を制限するバリア。

※4 上皮バリア

上皮細胞がその側面で互いに接着し、シート状構造を構成したとき、TJにより細胞間接着部位に細胞間バリアが生じると、上皮細胞シートは、上皮バリアとして機能して、内部環境と外部環境を隔てる。

※5 上皮細胞シート

上皮細胞が互いにその側面で接着して連続的に並び、シート状に構築された細胞層。

【本件に関する問い合わせ先】

<研究に関すること>

帝京大学先端総合研究機構 教授

月田 早智子

TEL : 03-3964-9587

E-mail : atsukita@med.teikyo-u.ac.jp

<報道に関すること>

帝京大学本部広報課

TEL : 03-3964-4162

E-mail : kouhou@teikyo-u.ac.jp