

タイト結合の構造と機能

稲井, 哲一郎
九州大学大学院医学研究院形態機能形成学分野

柴田, 洋三郎
九州大学大学院医学研究院形態機能形成学分野

<https://doi.org/10.15017/10212>

出版情報：福岡醫學雑誌. 99 (2), pp.25-31, 2008-02-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

総 説

タイト結合の構造と機能

九州大学大学院医学研究院 形態機能形成学分野

稲井 哲一郎, 柴田 洋三郎

はじめに

生命体は、分子集合、小器官、細胞、組織、臓器、器官、個体と連なる階層性を示す。このうち、組織は細胞間の接着によって構造機能を展開維持している。これは血球など遊走細胞も例外ではない。光学顕微鏡によって観察された各種の細胞間接合は、電子顕微鏡の発達により、タイト結合、アドヘレンス結合、デスモゾーム、ギャップ結合、半デスモゾーム、接着斑など、その結合装置の微細構造の解明が進んだ。さらに免疫標識などの技法によりそれらの分子構成が次第に明らかになる一方、遺伝子クローニングやゲノム解析により、その多様性や相互関連など詳細な解析が行なわれている。

このうち、タイト結合は、超薄切片による観察では細胞膜外葉同士が密着した構造として認められる(図1a)。細胞膜内部を2次元的に観察できる凍結切断(freeze fracture)レプリカ法では、P面(proto-plasmic face)に膜内粒子が融合してできる紐状構造(strand)、E面(exoplasmic face)にストランドに対応する溝として認められる(図1b)。これらの膜構造配位から、タイト結合の2つの主要機能が想定されてきた。即ち、一つの細胞の膜領域を頂部領域と側底部領域に区分するフェンス機能と、管腔側と組織側との物質透過特性を調節するバリア機能である。バリア機能は、一瞬のイオンの細胞間透過性を測定する transepithelial electrical resistance (TER) と、1時間程度の時間をかけて細胞間隙を通過する蛍光標識デキストラン等の量を測定する paracellular flux によって評価される。

タイト結合の主要構成分子クローディン claudin¹⁾ は、ゲノム解析から24種が同定され、組織分布特異性と多様性が明らかになった(表1)。これらの発現組み合わせにより、フェンス機能とバリア機能が制御されている。この機能発現の構造的基盤とみなされる組織細胞列の側面膜頂部にタイト結合が網目状配列を呈する分子機構については、関連分子のZO-1やアクチンとの相互作用が想定されている。我々は、培養細胞への遺伝子導入による各種クローディンの分子修飾や異所性分布の発現調節解析により、この網目配列形成の分子集合過程との関連を明らかにした²⁾³⁾。これらの例から、細胞間接合は単に組織において構造維持のための機械的役割を果たすだけでなく、細胞間クロストークなど組織細胞間相互作用を担い、その動態は組織機能の成立と維持および病態解明の重要な要素とみなされる。本稿では、タイト結合の構成蛋白、claudinの分子構造とドメイン、タイト結合の局在機序、タイト結合ストランドの形成機序、タイト結合が関連する疾病について概説する。

1. タイト結合の構成蛋白

タイト結合構造は、膜貫通型蛋白と細胞質内の膜裏打ち蛋白からなる巨大な蛋白複合体である。膜貫通型蛋白としては、occludin, claudins, tricellulin, junctional adhesion molecules (JAMs)⁴⁾などがある。タイト結合を形成しない線維芽細胞に claudin-1 または claudin-2 を発現するとタイト結合を形成することから、claudin がタイト結合の本体であることがわかった⁵⁾。

一方、膜裏打ち蛋白としては、zonula occludens proteins (ZO-1, ZO-2, ZO-3), PAR3, PAR6, PALS1,

PATJ, MUPP1, cingulin⁴⁾などがある。膜の裏打ち蛋白の特徴として, PSD-95, Dlg, ZO-1 に共通の PDZ ドメインがあり, 蛋白質-蛋白質相互作用のためのモジュールとして働く。ここで述べた膜裏打ち蛋白のうち, cingulin 以外はすべて1つ以上の PDZ ドメインを持っており, これらの PDZ 蛋白はタイト結合における巨大な蛋白複合体形成への関与が考えられている。また, タイト結合には atypical protein kinase C (aPKC) や Rab13 などのシグナル伝達に関連する分子も集積しており, タイト結合は単なる細胞間接着装置ではなく, 細胞増殖制御などのシグナル伝達の間としても機能している。

2. claudin の分子構造とドメイン

claudin は, タイト結合ストランドの本体を形成する4回膜貫通蛋白質であり, N末端とC末端を細胞質側に向けている(図1c)¹⁾⁶⁾。したがって, 2つの細胞外ループ構造(extracellular loop-1, -2; ECL-1, -2), 1つの細胞内ループ(約15アミノ酸), そして短いN末端(2~6アミノ酸)と種々の長さのC末端を持つ(図1c)。マウスおよびヒトの claudin は, 少なくとも24種類の isoform があり, その大きさは20~27kDaである。

2-1. 細胞外ループ

細胞外第一ループは49~52アミノ酸からなり, W-GLW-C-C motif というファミリー分子間でよく保存されたアミノ酸配列がある。このモチーフの細胞外第一ループにある2つのシステインの役割は, 野生型の claudin-5 と Cys を Ser に置換した変異体を使って調べられた⁷⁾。野生型の claudin-5 をイヌの腎臓の尿細管上皮由来の MDCK II 細胞で発現すると, TER は約5倍となり細胞間透過性が減少する。これは, Na⁺ や K⁺ などの1価の陽イオンの透過性が減少したことによる。claudin-5 の Cys⁵⁴ と Cys⁶⁴ のどちらか一方または両方を Ser に置換した変異体を発現すると, 全ての変異体はタイト結合に局在するが, TER はコントロールと同程度で透過性の減少は見られなかった。この結果から, claudin-5 の細胞外第一ループの2つの Cys は, タイト結合の細胞間透過性の制御において重要な役割を果たしていることがわかった。

表1 claudin ファミリー蛋白のC末端アミノ酸と組織分布

claudin	COOH-terminal	Tissue distribution
claudin-1	YV	skin, cornea, testis, brain, kidney, lung, liver, etc.
claudin-2	YV	skin, cornea, pancreas, kidney, liver, etc.
claudin-3	YV	skin, cornea, pancreas, kidney, lung, liver, etc.
claudin-4	YV	skin, breast, prostate, bladder, kidney, lung, etc.
claudin-5	YV	lung, brain, liver, endothelium, etc.
claudin-6	YV	skin, periderm
claudin-7	YV	cornea, breast, kidney, epididymis, etc.
claudin-8	YV	skin, kidney, inner ear, etc.
claudin-9	YV	cornea, inner ear, etc.
claudin-10	YV	small intestine, breast, kidney, inner ear, etc.
claudin-11	HV	testis, kidney, etc.
claudin-12	ST	skin, inner ear, etc.
claudin-13	DV	neonatal kidney
claudin-14	YV	cornea, inner ear
claudin-15	YV	kidney, small intestine, colon, etc.
claudin-16	RV	kidney
claudin-17	YV	skin, taste receptor cells
claudin-18	YV	lung, inner ear, stomach
claudin-19	GV	Schwann' cells, kidney
claudin-20	YM	skin, duodenum
claudin-21	?	?
claudin-22	EI	trachea, duodenum
claudin-23	DL	skin, colon, placenta, taste receptor cells
claudin-24	PC	?

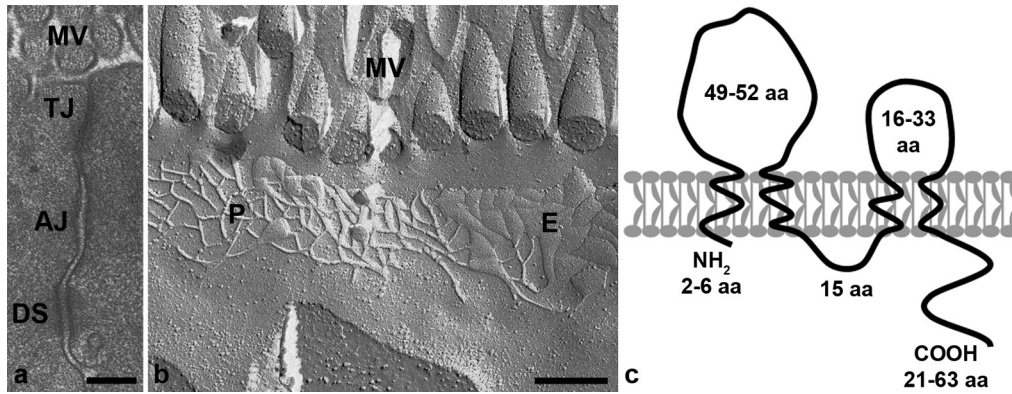


図1 超薄切片と凍結切断レプリカ法によるタイト結合の観察
 接着複合体 (junctional complex) は、タイト結合、アドヘレンス結合、デスモゾーム、ギャップ結合で構成される。超薄切片による観察では、タイト結合は、上皮細胞側面膜の最頂端部 (管腔側) の細胞膜外葉同士が密着した構造として認められる (a)。一方、凍結切断レプリカ法では P 面にひも状構造 (ストランド)、E 面に対応する溝として観察される (b)。claudin の膜トポロジー (c)。MV, microvilli; TJ, tight junction; AJ, adherens junction; DS, desmosome; P, protoplasmic face; E, exoplasmic face; Bars 200 nm.

claudin 分子は、荷電およびサイズ選択性を持つ pore をタイト結合ストランドに形成すると考えられている。さらに、細胞外第一ループにある Asp⁻, Glu⁻, Lys⁺, Arg⁺ などの荷電アミノ酸を反対の荷電を持つアミノ酸に置換すると、細胞間のイオン透過性が逆転し⁸⁾⁹⁾、細胞外第一ループの荷電アミノ酸は pore の荷電選択性に関与していることが証明された。

16~33 アミノ酸からなる細胞外第二ループは、対合する細胞膜間の claudin 分子同士の結合 (trans-interaction) に関与していると考えられている (後述の 4. を参照)。また、Clostridium perfringens enterotoxin (CPE) は claudin-3, -4 の細胞外第二ループと特異的に結合し¹⁰⁾、claudin-1, -4 を発現する MDCK I 細胞に CPE を反応させると、claudin-4 がタイト結合ストランドから選択的に除去されることがわかっている¹¹⁾。

2-2. 細胞質ドメイン

claudin 分子の C 末端側の細胞質ドメインは 21~63 アミノ酸からなり、isoform 間で最も配列特異性が高い領域であるが、その C 末端のほとんどが -YV で終わるという特徴がある。YV を含む claudin の C 末端の 3 つのアミノ酸は、タイト結合の裏打ち蛋白である ZO 蛋白 (ZO-1, ZO-2, ZO-3) の N 末端にある PDZ1 ドメインと結合する¹²⁾。さらに ZO-1 と ZO-2 の C 末端側の領域はアクチンフィラメントと結合している¹³⁾。つまり、claudin により形成されたタイト結合ストランドは、ZO 蛋白を介して perijunctional ring に濃縮するアクチンフィラメントと結合し、これによって、タイト結合は細胞側面膜の最頂端部に局在・維持されると考えられている。また、claudin の細胞質ドメインには種々のプロテインキナーゼのターゲットとなり得る配列があり、claudin の細胞質ドメインのリン酸化でタイト結合の機能が制御されている¹⁴⁾。

3. タイト結合の局在機序

タイト結合の機能は、上皮細胞側面膜の頂端部に局在することにより発現する。この機能発現に直結する局在化は、前述のようにタイト結合ストランドを構成する claudin が、ZO-1 を介して接着複合体直下の細胞質にリング状に集積するアクチンフィラメント (終末堤 terminal bar) と結合することによると考えられている。そこで我々は、claudin-1/ZO-1/actin の結合の意義を調べるために、claudin-1 の C 末端の 4 つのアミノ酸 (KDYV) を欠失させ myc-tag を付与した ΔCmyc を MDCK II 細胞で発現した²⁾。ΔCmyc は、ZO-1 との結合配列を欠くために ZO-1 とは結合できない。この細胞を凍結切断法で観察する

と、細胞側面膜全体に異所性のタイト結合ストランドが認められる。これを myc 抗体でフラクチャーラベルすると、側面膜にあるタイト結合ストランドがラベルされることから、この異所性のストランドは Δ Cmyc により形成されることがわかった。我々の発現系は、 Δ Cmyc の発現量をドキシサイクリンで制御できる。 Δ Cmyc の発現量を減らすと、 Δ Cmyc は本来のタイト結合の位置に局在し、異所性のストランドは形成されなかった。これらの結果から、 Δ Cmyc は ZO-1 と結合しなくてもある程度の量までは、おそらく内因性の claudin との相互作用により本来のタイト結合の位置に局在できると考えられた。

次に我々は、他の claudin でも同様かどうかを調べるために、C 末端に ZO-1 結合配列である -YV を持つ claudin-15 (15CL) を MDCK II 細胞で発現した³⁾。N 末端に EGFP を付与した EGFP-15CL は側面膜にタイト結合ストランドを形成しなかったが、EGFP-15CL では側面膜にタイト結合ストランドを形成した。さらに、claudin-15 そのものを発現しても側面膜にタイト結合ストランドが形成された (図 2)。通常の MDCK 細胞と claudin-15 を発現する MDCK 細胞を共培養し、claudin-15 抗体と ZO-1 抗体で 2 重染色すると、claudin-15 は異種細胞間 (claudin-15 を発現する細胞と発現しない細胞間) には局在しないことがわかった (図 3 の矢尻)。これらの結果から claudin-15 は、MDCK 細胞に内因性に発現する他種の claudins とタイト結合ストランドを形成できない可能性が示唆された (4 を参照)。このため、claudin-15 は本来のタイト結合より排除されて異所性のタイト結合ストランドが側面膜に形成されたと考えられる。このことから、タイト結合の形成は少なくとも 2 つの異なる機序、即ち、① claudin の細胞質ドメインと ZO-1 との結合に加えて、② 対合する細胞膜間での claudin 分子種同士の結合特性 (適合性) により制御されていると考えられる。我々は、側面膜に形成される異所性のタイト結合ストランドを詳細に観察することで、タイト結合ストランドの形成機序を解明できると考え、現在、細胞外第二ループに変異を持つ

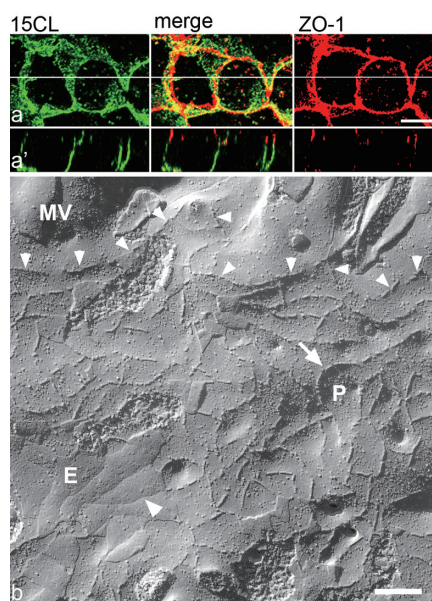


図 2 claudin-15 を発現する MDCK 細胞の観察
claudin-15 を発現する MDCK 細胞を claudin-15 と ZO-1 に対する抗体で二重染色し、共焦点顕微鏡で観察した。a' は x-z 平面を示す。claudin-15 は細胞側面膜全体に局在し、側面膜の頂端部でのみ ZO-1 と共存する (a, a')。スケールバーは 10 μ m を示す。凍結切断法による観察 (b) では、側面膜全体にタイト結合ストランド (矢印) が P 面 (P) に、溝 (大きい矢尻) が E 面 (E) に認められる。小さい矢尻は頂端部の本来のタイト結合ストランドを示す。スケールバーは 200 nm を示す。

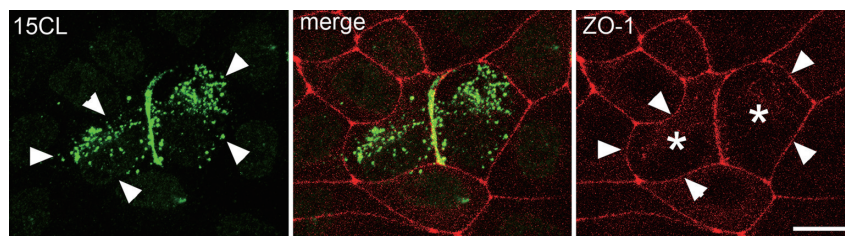


図 3 共培養による claudin-15 の局在
親細胞である MDCK 細胞と claudin-15 を発現する MDCK 細胞を 10 : 1 の比率で共培養し、claudin-15 および ZO-1 に対する抗体で二重染色した。claudin-15 は、claudin-15 を発現する同種の細胞間に局在するが、矢尻で示す異種細胞間には局在しない。スケールバーは 10 μ m を示す。

claudin-1 を MDCK 細胞で発現して解析を進めている。

4. タイト結合ストランドの形成機序

タイト結合を形成しない線維芽細胞に、claudin-1、-2 または -3 を単独、あるいは、これらのうちの 2 種類を同時に発現してフリーズフラクチャーラベル法で調べることによって、タイト結合ストランドが claudin 分子によりどのように形成されるかというモデルが提示された (図 4)¹⁵⁾。それによると、タイト結合ストランドを構成する片側のストランドは、単一の claudin 分子種がシス接合 (cis-interaction) することにより形成される同種ポリマー (図 4 A, B) はもちろん、2 種類以上の claudin 分子種が混在する異種ポリマー (図 4 C, D) により形成される。claudin-1、-2 または -3 から成る同種ポリマーは、それぞれ同種の同種ポリマーと同種トランス接合 (homophilic trans-interaction) によりタイト結合を形成する (図 4 A)。claudin-3 から成る同種ポリマーは、claudin-1 または claudin-2 から成る同種ポリマーと異種トランス接合 (heterophilic trans-interaction) によりタイト結合を形成する (図 4 B)。ところが、claudin-1 の同種ポリマーは、claudin-2 からなる同種ポリマーと異種トランス接合することができないためにタイト結合は形成されない。これらの結果から、タイト結合ストランドの片側を構成するポリマーは、もう一方のポリマーと同種トランス接合 (図 4 A, C) さらに異種トランス接合 (図 4 B, D; ただし、一部の組み合わせを除く) によりタイト結合ストランドを形成することが示唆された。ただし、claudin-1 と claudin-2 を同時に発現する細胞間にはタイト結合が形成されることから、相対する異種ポリマー間で claudin-1 と claudin-2 は同種または異種にトランス接合している可能性があり、異種トランス接合する場合は間隙を形成すると考えられている (図 4 E)。タイト結合における間隙の形成は、細胞間の透過性を亢進すると考えられ、claudin-1 を発現する MDCK 細胞に claudin-2 を発現すると細胞間の透過性が亢進するという報告¹⁶⁾とよく一致する。

claudin 分子が単位膜内でどのように重合してタイト結合ストランドを形成するかは解明されていない。しかし、細胞膜間では、細胞外第二ループがトランス接合に関与していると考えられている。claudin-5 の細胞外第二ループのアミノ酸を置換した解析結果により最近提示されたモデルでは、F¹⁴⁷、Y¹⁴⁸、Q¹⁵⁶、Y¹⁵⁸、E¹⁵⁹が claudin 分子同士のトランス接合に関与しており、特に、細胞外第二ループのフェニルアラニン、チロシンなどの疎水性アミノ酸が重要であるとされている¹⁷⁾。

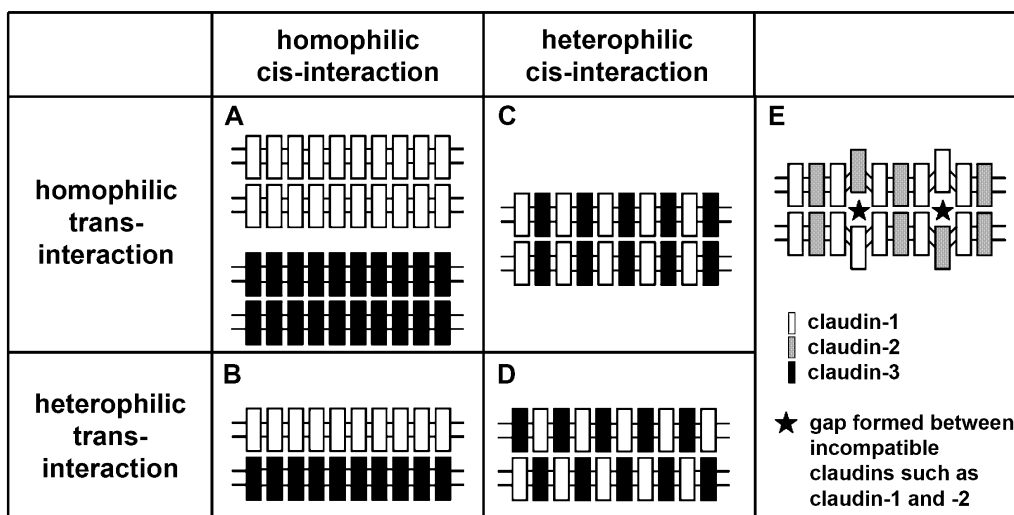


図 4 claudin によるタイト結合ストランド形成のモデル
claudin 分子は、1つの細胞の細胞膜上でシス接合により homophilic または heterophilic に重合し、片側のタイト結合ストランドを形成する。これが、相対する細胞の細胞膜上で同様に形成されたもう半分のタイト結合ストランドとの間で、homotypic または heterotypic にトランス接合することでタイト結合ストランドを形成する。ただし、claudin-1 と claudin-2 はトランス接合することが出来ないために E で示すようなギャップを細胞間隙に形成すると考えられている。Furuse et al.¹⁵⁾より一部改変。

5. タイト結合と疾病

細胞間透過性はタイト結合により制御されており、組織・細胞特異性がある。したがって、タイト結合に異常があると、本来の細胞間透過性が変化して疾病を引き起こすことが知られている。例えば細胞間透過性が亢進すると、微生物やそれらが産生する毒素の侵入を許して感染症や中毒を引き起こし、抗原の侵入を許すとアレルギー性疾患や自己免疫疾患などを発症する可能性がある。逆に、本来細胞間透過性が高い近位尿細管の透過性が低下すると、血液中の不要物を尿として排出できなくなってしまう。また、炎症や癌の転移の際に白血球や癌細胞は血管内皮細胞のタイト結合を通過する。この項では、claudin 自体の変異が関与するいくつかの疾病について概説する。

5-1. 遺伝性低マグネシウム血症

腎臓の尿細管の細胞間透過性は近位尿細管で高く、遠位尿細管、集合管に向かうにつれて低下していく。また、尿細管の部位により claudin の isoform の発現パターンが異なっており、claudin による細胞間透過性の制御機構を研究するための格好のモデルとなっている。claudin-16 (paracellin-1) はヘンレループの太い上行脚に局限して発現している。遺伝性低マグネシウム血症は、claudin-16 の異常により、この部位における Ca^{2+} 、 Mg^{2+} の再吸収が阻害されることが原因で起こる¹⁸⁾。この研究で、claudin がイオン透過性の pore を形成することが初めて示唆された。

5-2. 先天性難聴

ヒトでは claudin-14 の変異が先天性難聴を引き起こす¹⁹⁾。コルチ器の reticular lamina (網状層) のタイト結合は、 K^{+} が豊富な内リンパと Na^{+} が豊富な外リンパを分離し、外有毛細胞に必要なイオン組成を形成・維持している。claudin-14 のノックアウトマウスの解析から、claudin-14 は有毛細胞と支持細胞のタイト結合の成分であり、この欠損が難聴を引き起こすことが確認された²⁰⁾。

5-3. 皮膚

皮膚は、体内の水分蒸発や細菌などの異物が体内に侵入するのを防ぐバリア機能を有している。これまで皮膚のバリア機能は、角層の角質細胞と細胞間脂質によると考えられていた。しかし、claudin-1 を欠損するマウスが、皮膚からの過剰な水分消失により生後1日で死亡することから、重層扁平上皮である皮膚にもタイト結合が存在することが示唆され、実際に顆粒層細胞にタイト結合が存在することが電子顕微鏡で確認された²¹⁾。重層扁平上皮である皮膚や角膜において、タイト結合の異常と疾患の関連が今後さらに明らかにされていくであろう。

5-4. C型肝炎

C型肝炎のキャリアは日本では200万人以上と言われており、そのほとんどが慢性化して肝硬変や肝臓癌に移行する。C型肝炎の治療薬やワクチンの開発にはC型肝炎ウイルス(HCV)の感染や発症のメカニズムの解明が必要である。HCVが宿主細胞(肝細胞)に侵入するためには、HCVのエンベロープ糖蛋白質であるE2が細胞表面抗原受容体であるCD81と結合し、さらにclaudin-1がco-receptorとして必要である²²⁾。

参 考 文 献

- 1) Furuse M, Fujita K, Hiiragi T, Fujimoto K and Tsukita S : Claudin-1 and -2 : novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *J Cell Biol* 141 : 1539-1550, 1998.
- 2) Kobayashi J, Inai T and Shibata Y : Formation of tight junction strands by expression of claudin-1 mutants in their ZO-1 binding site in MDCK cells. *Histochem Cell Biol* 117 : 29-39, 2002.

- 3] Sengoku A, Inai T and Shibata Y : Formation of aberrant TJ strands by overexpression of claudin-15 in MDCK II cells. *Histochem Cell Biol*, 2007.
- 4) Shin K, Fogg VC and Margolis B : Tight junctions and cell polarity. *Annu Rev Cell Dev Biol* 22 : 207-235, 2006.
- 5] Furuse M, Sasaki H, Fujimoto K and Tsukita S : A single gene product, claudin-1 or -2, reconstitutes tight junction strands and recruits occludin in fibroblasts. *J Cell Biol* 143 : 391-401, 1998.
- 6) Morita K, Furuse M, Fujimoto K and Tsukita S : Claudin multigene family encoding four-transmembrane domain protein components of tight junction strands. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96 : 511-516, 1999.
- 7) Wen H, Watry DD, Marcondes MC and Fox HS : Selective decrease in paracellular conductance of tight junctions : role of the first extracellular domain of claudin-5. *Mol Cell Biol* 24 : 8408-8417, 2004.
- 8) Colegio OR, Van Itallie CM, McCrea HJ, Rahner C and Anderson JM : Claudins create charge-selective channels in the paracellular pathway between epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 283 : C142-147, 2002.
- 9) Van Itallie CM, Fanning AS and Anderson JM : Reversal of charge selectivity in cation or anion-selective epithelial lines by expression of different claudins. *Am J Physiol Renal Physiol* 285 : F1078-1084, 2003.
- 10) Fujita K, Katahira J, Horiguchi Y, Sonoda N, Furuse M and Tsukita S : Clostridium perfringens enterotoxin binds to the second extracellular loop of claudin-3, a tight junction integral membrane protein. *FEBS Lett* 476 : 258-261, 2000.
- 11) Sonoda N, Furuse M, Sasaki H, Yonemura S, Katahira J, Horiguchi Y and Tsukita S : Clostridium perfringens enterotoxin fragment removes specific claudins from tight junction strands : Evidence for direct involvement of claudins in tight junction barrier. *J Cell Biol* 147 : 195-204, 1999.
- 12] Itoh M, Furuse M, Morita K, Kubota K, Saitou M and Tsukita S : Direct binding of three tight junction-associated MAGUKs, ZO-1, ZO-2, and ZO-3, with the COOH termini of claudins. *J Cell Biol* 147 : 1351-1363, 1999.
- 13) Itoh M, Nagafuchi A, Moroi S and Tsukita S : Involvement of ZO-1 in cadherin-based cell adhesion through its direct binding to alpha catenin and actin filaments. *J Cell Biol* 138 : 181-192, 1997.
- 14) Gonzalez-Mariscal L, Tapia R and Chamorro D : Crosstalk of tight junction components with signaling pathways. *Biochim Biophys Acta*, 2007.
- 15] Furuse M, Sasaki H and Tsukita S : Manner of interaction of heterogeneous claudin species within and between tight junction strands. *J Cell Biol* 147 : 891-903, 1999.
- 16) Furuse M, Furuse K, Sasaki H and Tsukita S : Conversion of zonulae occludentes from tight to leaky strand type by introducing claudin-2 into Madin-Darby canine kidney I cells. *J Cell Biol* 153 : 263-272, 2001.
- 17] Piontek J, Winkler L, Wolburg H, Muller SL, Zuleger N, Piehl C, Wiesner B, Krause G and Blasig IE : Formation of tight junction : determinants of homophilic interaction between classic claudins. *FASEB J*, 2007.
- 18) Simon DB, Lu Y, Choate KA, Velazquez H, Al-Sabban E, Praga M, Casari G, Bettinelli A, Colussi G, Rodriguez-Soriano J, McCredie D, Milford D, Sanjad S and Lifton RP : Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg²⁺ resorption. *Science* 285 : 103-106, 1999.
- 19) Wilcox ER, Burton QL, Naz S, Riazuddin S, Smith TN, Ploplis B, Belyantseva I, Ben-Yosef T, Liburd NA, Morell RJ, Kachar B, Wu DK, Griffith AJ and Friedman TB : Mutations in the gene encoding tight junction claudin-14 cause autosomal recessive deafness DFNB29. *Cell* 104 : 165-172, 2001.
- 20) Ben-Yosef T, Belyantseva IA, Saunders TL, Hughes ED, Kawamoto K, Van Itallie CM, Beyer LA, Halsey K, Gardner DJ, Wilcox ER, Rasmussen J, Anderson JM, Dolan DF, Forge A, Raphael Y, Camper SA and Friedman TB : Claudin 14 knockout mice, a model for autosomal recessive deafness DFNB29, are deaf due to cochlear hair cell degeneration. *Hum Mol Genet* 12 : 2049-2061, 2003.
- 21) Furuse M, Hata M, Furuse K, Yoshida Y, Haratake A, Sugitani Y, Noda T, Kubo A and Tsukita S : Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier : a lesson from claudin-1-deficient mice. *J Cell Biol* 156 : 1099-1111, 2002.
- 22) Evans MJ, von Hahn T, Tscherne DM, Syder AJ, Panis M, Wolk B, Hatzioannou T, McKeating JA, Bieniasz PD and Rice CM : Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. *Nature* 446 : 801-805, 2007.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です。)