OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Claudin-3 loss causes leakage of sweat from the sweat gland to contribute to the pathogenesis of atopic dermatitis
Author(s)	山賀, 康右
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69275
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）山賀　康右

	（職）	氏　名
論文審査担当者		
主　査	大阪大学教授	月田早智子
副　査	大阪大学教授	玉井克人
副　査	大阪大学教授	菊池章

論文審査の結果の要旨

汗腺で作られた汗が、汗管を漏れることなく移動し、皮膚表面に分泌される事で、人類は暑熱環境に順応できる。汗の漏出を防ぐ因子として、申請者らは、細胞間バリアを司るTight Junction(TJ)に着目した。TJの膜貫通型タンパク質 claudin(cldn)は現在27種類のサブタイプが確認されているが、ヒト汗腺の汗管部ではcldn1、3、15が、分泌部ではcldn3、10が発現していた。

アトピー性皮膚炎(Atopic Dermatitis; AD)の患者においては、発汗量が減少しており、それにより皮膚表面が乾燥することで症状が増悪すると考えられている。AD患者では、汗腺のcldn1、3、15の発現が減少しており、汗が汗腺内腔から周囲の真皮へ漏出している事が明らかとなった。

マウス汗腺では、汗管部、分泌部ともcldn3が発現しており、cldn3ノックアウトマウスでは、皮膚表面の発汗量が減少していた。さらに、ビオチン溶液を皮膚表面から汗管内腔に逆流させたところ、cldn3ノックアウトマウスでは、ビオチンが汗管内腔から細胞間隙に漏出していた。

以上から、cldn3は汗腺において細胞間バリアを構築し、汗の漏出を防ぐ事が明らかとなった。本論文は、汗腺におけるcldn3の機能を明らかにしただけでなく、ADの病態との関連を示しており、学位に値すると考える。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　　名 Name	山賀　康右
論文題名 Title	Claudin-3 loss causes leakage of sweat from the sweat gland to contribute to the pathogenesis of atopic dermatitis (汗腺のクローディン3の減少によって、汗の漏出が起こり、アトピー性皮膚炎の病態形成に寄与する)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

我々ヒトは、発汗により体温調節を行うことで、暑熱環境に順応する事や長時間の運動を行う事ができる。アトピー性皮膚炎(Atopic Dermatitis ： AD)患者において、汗は悪化因子と考えられてきた。しかし昨今、AD患者において発汗が減少している事、そして皮膚表面を乾燥することで症状を悪化する事が明らかとなってきた。汗が減少する一因として、汗そのものが汗腺から周囲の真皮に向けて漏出する可能性が指摘されてきた。しかし、汗の漏出が実際に起こるのか、そしてADの悪化につながるのかは未だ明らかとなっていない。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

この問題を解決するために、我々は細胞間隙のバリアを形成するタイトジャンクション(Tight Junctions ： TJs)に着目した。本研究では、健常者または患者の皮膚サンプルを用いて、免疫組織学的にTJタンパクの一種であるClaudinと汗特異的な抗菌ペプチドのDermcidinの発現を調べた。そしてマウスにおいては、ヨウ素-デンプン反応で皮膚表面での発汗反応を、光断層干渉計(Optical Coherence Tomography ： OCT)を用いて表皮内汗管での発汗の動態を調べた。さらにビオチンを用いたバリア機能評価を行った。

ヒトの汗腺においては、Claudin-3が汗管、分泌部ともに発現する一方で、Claudin-1,15は汗管でのみ発現し、Claudin-10は分泌部でのみ発現していた。AD患者においては、汗腺においてClaudin-1、-3、-15ともにその発現が低下していた。さらにDermcidinが汗腺のみならずその周囲の真皮にもみられ、汗の漏出が示唆された。

マウスの汗腺においては、ヒトと同様にClaudin-3が豊富に発現していたが、Claudin-1の発現はみられなかった。ヨウ素-デンプン反応、OCTの結果から、Claudin-3ノックアウトマウスにおいて、皮膚表面で汗の分泌が減少している事がわかった。さらに、ノックアウトマウスの汗腺において、ビオチンが汗管内腔からTJsを越えて汗腺の細胞間隙に漏出することが明らかとなった。

〔総　括(Conclusion)〕

Claudin-3は汗腺におけるTJバリアには必須であり、汗の漏出を防ぐことが明らかとなった。ADにおいては、Claudin-3の発現が低下することで、汗が汗腺周囲に漏出していた。そして、皮膚表面での汗の分泌が減少する事で、皮膚の乾燥や皮膚温の上昇、易感染につながり、ADの病態形成に寄与する事が示唆された。