

研究助成 2022－呼吸器・アレルギー領域－ 研究成果報告書（最終）＜概要＞

現 所 属	佐賀大学医学部 生体構造機能学講座
氏 名	石井 由美子
研 究 テーマ	細胞間接着分子クローディン-3 のアレルギー性免疫応答における新規役割の解明
● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。（図表、写真等の貼付を含む）	

【研究背景・目的】

アレルギー性喘息は気道を主座とした慢性炎症性肺疾患であり、喘息患者の 4.5%は既存の治療に反応しない重症喘息で喘息死につながっている。喘息患者では肺に到達したアレルゲンが気道上皮細胞間を通過して体内に侵入し、2 型ヘルパー T 細胞や好酸球などによる免疫応答を引き起こす。上皮細胞にみられる密着結合（タイトジャンクション）は、隣接する上皮細胞を密着させ物理的なバリアを形成する。喘息患者では気道上皮バリアが障害されているが、上皮バリア障害がアレルギー性免疫応答へどのように影響するかは明らかでなかった。我々は気道タイトジャンクションの主要な構成分子クローディン-3 に着目し、クローディン-3 の好酸球性気道炎症における役割と作用機序を明らかにすることを目的とした。特に 1) クローディン-3 の喘息リスク因子としての側面、2) 従来研究されてきた上皮バリアとは別の機能、3) クローディン機能をこれまで未検討の免疫担当細胞で検討するという 3 点を検討した。

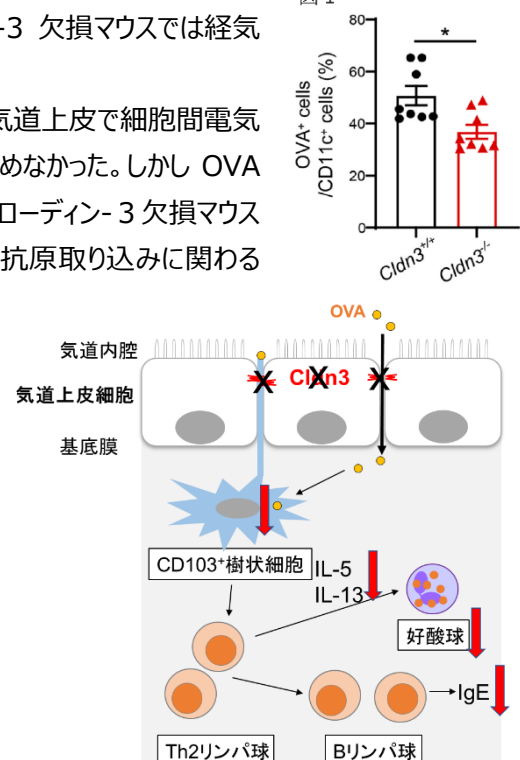
【研究成果】

クローディン-3 欠損マウスを用いた卵白アルブミン（OVA）誘導性喘息モデルマウスを作成し気道炎症を評価した。OVA 誘導性喘息モデルにおいて、野生型マウスで認めた気道過敏性亢進はクローディン-3 欠損マウスでは認めなかった。OVA 感作曝露後の BALF 中好酸球数と IL-5、IL-13 濃度および肺 PAS 染色スコアによる杯細胞数は、野生型マウスと比較しクローディン-3 欠損マウスで低かった。OVA 感作後曝露前の血清中 OVA 特異的 IgE 濃度は野生型マウスとクローディン-3 欠損マウスで差を認めなかったが、OVA 感作後曝露後はクローディン-3 欠損マウスで低下した。これよりクローディン-3 欠損マウスでは経気道曝露時の 2 型炎症反応が減弱することが明らかとなった。

上皮バリア機能の *in vitro* 検討では、クローディン-3 欠損マウス気道上皮で細胞間電気抵抗値は低下したが、OVA 透過性は野生型上皮と比較し差を認めなかった。しかし OVA の *in vivo* 経気道投与では肺内樹状細胞への OVA 取り込みがクローディン-3 欠損マウスで低下し（図 1）、クローディン-3 欠損マウスでは上皮において抗原取り込みに関わる CD103 陽性樹状細胞数の増加を認めなかった。これらよりクローディン-3 欠損による好酸球性炎症減弱のメカニズムとして、気道上皮において抗原を取り込む樹状細胞の関与が明らかとなった。

本研究成果により、①クローディン-3 がアレルギー性喘息病態形成に重要な役割を果たすこと、②上皮－免疫応答を考慮したクローディン-3 の機能は既知の上皮細胞におけるバリア機能増強だけでなく免疫担当細胞との相互作用により複雑に制御されていることが明らかとなった。この成果は喘息だけでなく他のアレルギー性疾患の病態解明や新規治療開発にも寄与すると考える。クローディン-3 を標的とした治療開発には、どの細胞のどの機能が関わるのか、今後より詳細な検討が必要である。

図 1



研究助成 2022－呼吸器・アレルギー領域－

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	佐賀大学医学部 生体構造機能学講座
氏 名	石井 由美子
● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。	
1. 論文発表実績	
● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めない。	
1	<u>Yumiko Ishij, Ayaka Shiota, Tomoaki Takao, Norio Yamamoto, Tomohiro Ogawa, Akihiro Jo, Seiji Shinozaki, Satoru Fukuyama, Tomoaki Koga, Minako Ito, Hiroo Tanaka, Atsushi Tamura, Sachiko Tsukita, Kioichiro Matsumoto, Isamu Okamoto, Keiko Kan-O.</u> Claudin-3 deficiency inhibits allergic responses in an ovalbumin-induced asthma mouse model. Allergology International. Jan 13:S1323-8930(24)00158-8, 2025. 査読有
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

様式 3-3②

2. 学会発表実績		
● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。 ● 国内外を問わない。		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2023 年 9 月	European Respiratory Society Congress 2023、 Ayaka Shiota, <u>Yumiko Ishii</u> , Keiko Kan- O, Tomohiro Ogawa, Norio Yasamamoto, Seiji Shinozaki, Storu Fu kuyama, Koichiro Matsumoto, Sachiko Tsukita, Isamu Okamoto、 Claudin-3 deficiency attenuated ovalbumin-induced airway hyperresponsiveness and eosinophilic airway inflammation in mice.
2	2023 年 4 月	第 63 回日本呼吸器学会学術講演会、 <u>石井由美子</u> 、塩田彩佳、神尾敬子、 小川知洋、山本宜男、篠崎聖兒、小川愛実、福山聡、松元幸一郎、岡本 勇、タイトジャンクション構成分子クローデイン-3 欠損マウスのアレルギー性喘息モデ ルでは気道過敏性亢進と好酸球性気道炎症が抑制される
3		
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		
5		