

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：望月 俊彦

専攻分野：皮膚科学

指導教授：門野 岳史

主論文の題目：

β -Hydroxybutyrate Reduces Psoriasisiform Dermatitis
(β -ヒドロキシ酪酸は乾癬様皮膚炎を軽減する)

共著者：

Tomomitsu Miyagaki, Mayumi Tamaki, Sora Takeuchi,
Takafumi Kadono

緒言

乾癬は慢性炎症性皮膚疾患であり、世界で約3%の有病率があると推定されている。乾癬患者において肥満の合併率は高い。肥満は健常人と比較して、内臓脂肪が多く、内臓脂肪組織からは tumor necrosis factor (TNF)- α や interleukin (IL)-17, IL-23 などといった乾癬の増悪に関与する炎症性サイトカインが産生される。脂肪酸には様々な種類があり、肥満に伴って増加するアラキドン酸などの ω 6系飽和脂肪酸は炎症誘発性であることが知られている。その一方で、抗炎症性である脂肪酸として短鎖脂肪酸があり、例えば酪酸はナイーブT細胞から制御性T細胞への分化を促進させることで腸炎を軽減する。

このような報告を背景として、今回我々はイミキモド誘発性乾癬モデ

ルマウスの乾癬様皮膚炎を用いて、短鎖脂肪酸の一つである β -ヒドロキシ酪酸が乾癬にどのような影響をもたらすかについて検討を行った。

方法・対象

週齢 5 から 8 週の C57BL/6J マウスの背部を剃毛し、イミキモドクリームを 7 日間連続で背部に局所塗布することで乾癬様皮膚炎を惹起した。一部のマウスでは同時に 500 mg/kg の β -ヒドロキシ酪酸を 7 日間連続で腹腔内に投与した。マウス背部の皮疹に対して紅斑、鱗屑、浸潤の項目で臨床スコアを算出し、臨床的に評価した。また採取した皮膚組織を用いて hematoxylin and eosin(HE) 染色と抗 Ly6G 抗体による免疫染色を行い組織学的に評価するとともに、病変部皮膚組織中の好中球数を測定した。また、定量的 reverse transcription polymerase chain reaction(RT-PCR) を用いて皮膚組織における TNF- α 、IL-1 β 、IL-12、IL-17、IL-22 および IL-23 の mRNA 発現量を測定した。

次に表皮角化細胞由来である HaCaT 細胞に IL-17 と β -ヒドロキシ酪酸を添加し Dulbecco's Modified Eagle's Medium(DMEM) で 24 時間培養した後に mRNA を回収し、定量的 RT-PCR を用いて TNF- α 、IL-1 β および G-protein coupled receptor(GPR) 109A の mRNA 発現量を測定した。

なお本研究は、聖マリアンナ医科大学動物実験委員会(承認番号 2006013 号)の承認を得たものである。統計は Kruskal-Wallis 検定を用いた。

結果

イミキモド誘発性乾癬モデルマウスに対して β -ヒドロキシ酪酸を 7 日間連続で腹腔内投与することにより、乾癬様皮膚炎の臨床スコアは有意に低下した ($P<0.05$)。また HE 染色で表皮の肥厚が軽減し、皮膚組織中の好中球数も有意に減少した ($P<0.05$)。さらに β -ヒドロキシ酪酸投与により、TNF- α 、IL-1 β および IL-17 の mRNA 発現は有意に低下したが ($P<0.05$)、IL-12、IL-22 および IL-23 に関しては有意な差がみられなかった。

次に β -ヒドロキシ酪酸が直接皮膚角化細胞に作用するかどうかを検討するために、IL-17 を添加した HaCaT 細胞に β -ヒドロキシ酪酸を加え、炎症性サイトカインなどの mRNA 発現量を測定したところ、TNF- α と IL-1 β の発現が有意に低下し ($P<0.05$)、 β -ヒドロキシ酪酸の受容体である GPR109A の発現が有意に増加した ($P<0.05$)。

考察

今回の検討では、 β -ヒドロキシ酪酸の投与により乾癬様皮膚炎が軽減し、TNF- α 、IL-1 β および IL-17 といった炎症性サイトカインの発現が低下した。さらに β -ヒドロキシ酪酸は表皮角化細胞に直接作用して、炎症性サイトカインの発現量を減少させる結果が得られた。

乾癬様皮膚炎では、TNF- α や IL-17 といった炎症性サイトカインに加えて、皮膚組織中の好中球活性化に関わる IL-1 β が重要である。 β -ヒドロキシ酪酸は血球に作用して、抗炎症効果を発揮するとされ、例えば好中球のインフラマソーム形成を阻害することで IL-1 β 産生を抑制する。今回、 β -ヒドロキシ酪酸は好中球に加えて表皮角化細胞からの IL-1 β 発現を制御することで、乾癬様皮膚炎を減弱さ

せることが考えられた。

β -ヒドロキシ酪酸の主な受容体としてGPR109Aが知られている。GPR109Aの発現は乾癬患者の特に病変部において低下していることより、 β -ヒドロキシ酪酸の作用が減弱することが乾癬における過度な皮膚の炎症に繋がるとされる。今回、HaCaT細胞に β -ヒドロキシ酪酸を加えることで、GPR109Aの発現が増加したことから、 β -ヒドロキシ酪酸はその受容体を増加させることで抗炎症作用を増幅することが示唆された。

結論

本研究の結果から、 β -ヒドロキシ酪酸投与により、炎症性サイトカインの発現が減少し、乾癬様皮膚炎が改善することが示された。また β -ヒドロキシ酪酸は血球と表皮細胞の両者に作用することで抗炎症作用を示すと考えられた。