

学位論文の内容の要約

氏名	樋口 裕明
学位の種類	博士 (生命科学)
学府又は研究科・専攻	大学院生物システム応用科学府 共同先進健康科学専攻
指導を受けた大学	東京農工大学
学位論文題目	マンゴスチン果皮抽出物のアトピー性皮膚炎に関する研究

【論文の内容の要約】

<背景>アトピー性皮膚炎の患者数は世界中で年々増加しており、罹患率は子供で約 15-30%、成人において約 2-10%であると報告されている。アトピー性皮膚炎の発症の原因については不明な点が多いが、遺伝的因子と環境因子の複雑な相互作用によって、免疫学的異常や皮膚バリア機能異常が引き起こされると考えられている。また、アトピー性皮膚炎は強力な痒みを伴うのも特徴的で、アトピー性皮膚炎の成因と悪化に関して重要な役割を果たしていると考えられている。そのため、アトピー性皮膚炎を免疫応答(炎症)、痒み、表皮バリアという 3 つの側面からアプローチすることが重要であると考えられる。現在、アトピー性皮膚炎の治療に用いられている免疫調節剤、ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏はその有効性は科学的に立証されているが、皮膚委縮や一過性の刺激感などの副作用も指摘されている。そのため、これら治療薬の使用量を減らすことができる安全な“予防薬”の開発が望まれる。本研究では、古くから東南アジアで民間伝承薬として皮膚病に使用されてきたマンゴスチン果皮に注目し、アトピー性皮膚炎の予防効果及びその有効成分と作用メカニズムの解明を目指して研究を行った。

<方法>炎症・痒み・表皮バリアに関わる各種免疫細胞に及ぼすマンゴスチン果皮抽出物(ME)の影響を *in vitro* で検証した。また、ME の活性に寄与する有効成分の同定、また、その成分のマウスにおける血中への移行濃度を解析した。更に、ME をアトピー性皮膚炎自然発症モデル NC/Tnd マウス(6 週齢;皮膚炎発症前)への 6 週間の投与(250mg/kg/day)により、アトピー性皮膚炎症状ならびに皮膚における mRNA 発現に及ぼす影響を検証した。

<結果・考察>ME の炎症抑制メカニズムを解析した結果、表皮組織培養試験において ME は Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) mRNA 発現を抑制するとともに、リンパ球からの Interferon (IFN) - γ mRNA 発現を抑制した。また、痒みに関しては B 細胞からの Immunoglobulin E (IgE) 産生を抑制すること、肥満細胞の脱顆粒を抑制し、IgE を介したアレルギー反応による痒みを抑制する可能性が示唆された。表皮バリアに関しては、セラチノサイトの増殖を抑制することを見出した。

次に、ME の活性成分を解析した結果、ME の TSLP 及び IFN- γ mRNA 発現抑制活性、B 細胞による IgE 産抑制活性、セラチノサイト増殖抑制活性において、 α -マンゴスチン及び γ -マンゴスチンが寄与していることを見出した。また、NC/Tnd マウスに ME を 6 週間投与すると、試験期間を通じて平均約 0.2 μ M の α -マンゴスチンが血漿中で検出され、生体内でも効果を発揮する可能性が示唆された。

更に、NC/Tnd マウス(皮膚炎発症前)への ME の 6 週間の経口投与により、臨床症状スコア、血中の総 IgE 量、引っ掻き行動、経表皮水分喪失量の上昇が抑制され、炎症・痒み・表皮バリア機能低下に包括的に作用している可能性が示唆された。また、real-time PCR 解析の結果、対照試料群と比較して ME 投与 NC/Tnd マウス皮膚において、TSLP、Macrophage-Derived Chemokine、Eotaxin-2、Interleukin-4、Nerve growth factor、Aquaporin3 の mRNA 発現が低下しており、炎症・痒み・表皮バリア機能に関与する遺伝子の発現を制御することで包括的に作用している可能性が示唆された。

<結論>ME の経口投与は、炎症、痒み、表皮バリア機能を包括的に制御することでアトピー性皮膚炎の発症を予防する可能性が示唆された。本研究で得られた知見は、アトピー性皮膚炎の発症を未然に予防し、副作用が心配される既存の治療薬の使用量をできる限り減らす新たな戦略を提唱するものである。