

(様式5)

指導教員 承認印	主	副	副
	㊟	㊟	㊟

学 位 ( 博 士 ) 論 文 要 旨

論文提出者	生物システム応用科学府 共同先進健康科学専攻 (博士課程) 平成22年度入学 氏名 樋口 裕明 ㊟				
主指導教員 氏 名	松田 浩珍	副指導教員 氏 名	鈴木 克彦	副指導教員 氏 名	
論文題目	マンゴスチン果皮抽出物のアトピー性皮膚炎予防効果に関する研究				

論文要旨 (2,000字程度)

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。アトピー性皮膚炎は、増悪・寛解を繰り返す皮膚疾患であり、アレルギー炎症を伴う掻痒及び乾燥性の湿疹を主病変とする。これまでアトピー性皮膚炎の病態論は、主として免疫学的異常と皮膚バリア機能異常の二元論的に考えられてきたが、アトピー性皮膚炎の定義にもあるように、非常に強力な痒みを伴うのも特徴的で、痒みに起因する掻破行動は炎症を惹起、表皮バリアを破壊し、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対しては、主に免疫調節剤であるステロイド外用薬やタクロリムス軟膏が用いられ、その有効性は科学的に立証されているがともに副作用が報告されている。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地域に生息するマンゴスチンの果皮に注目し、アトピー性皮膚炎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。

I章では、マンゴスチン果皮の抽出物(ME)の各種免疫細胞の機能に及ぼす影響について *in vitro* で検証した。炎症に対する作用について検証したところ、表皮組織培養系において ME は TSLP の mRNA 発現を抑制し、アトピー性皮膚炎の急性期炎症を抑制する可能性が示唆された。一方で、リンパ球からの Th1 サイトカインである IFN- $\gamma$  の mRNA 発現を抑制し、慢性期の炎症を抑制する可能性が示唆された。また、痒みに対する作用について検証したところ、ME は脾臓 B 細胞からの IgE 産生を直接阻害し、更に骨髄由来肥満細胞の IgE を介した脱顆粒を抑制し、IgE を介したアレルギー反応を抑制する可能性が示唆された。表皮バリア機能低下に対する作用について検証したところ、ケラチンサイト細胞株である PAM212 の増殖を抑制した。以上のことから、ME が包括的にアトピー性皮膚炎を予防する可能性が示唆された。

II章では、ME の各種免疫細胞に対する効果における有効成分の探索を行った。その結果、ME 中に最も多く含まれるキサントン、 $\alpha$ -マンゴスチン及び  $\gamma$ -マンゴスチンが主要活性成分であることを証明した。更に、ME を NC/Tnd マウスに投与したところ、 $\alpha$ -マンゴスチンは血漿中で検出されたが、 $\gamma$ -マンゴスチンは検出限界以下であった。以上のことから、*in vitro* 試験において、ME の活性に対する寄与率の高い  $\alpha$ -マンゴスチンは NC/Tnd マウスにおいて吸収され、生体内でも効果を発揮する主要な活性成分である可能性が示唆された。一方、 $\gamma$ -マンゴスチンは ME 中の含有量が少なく、生体利用率が低いと考えられる。

III章では、アトピー性皮膚炎自然発症モデル NC/Tnd マウスへの ME の経口投与が、アトピー性皮膚炎症状ならびに mRNA 発現に及ぼす影響を検証した。その結果 NC/Tnd マウスへの ME (250 mg/kg/日) の6週間の経口投与により、皮膚臨床症状スコア、血漿中総 IgE 量、掻破行動、経表皮水分喪失量の上昇など、アトピー性皮膚炎症状が抑制された。血液生化学検査の結果、対照飼料群と ME 投与群で有意な違いは認められず、また、試験期間中目立った副作用は観察されなかった。更に、ME 投与マウス皮膚の real-time PCR 解析の結果、対照飼料群と比較して、TSLP、MDC、Eotaxin-2、IL-4、IFN- $\gamma$  などの炎症に関わる遺伝子の mRNA 発現が低下していた。更に、神経線維の伸展を促進することで痒みを引き起こす神経成長因子(NGF)の mRNA 発現も、対照飼料群と比較して ME 投与群で低下していた。また、表皮ケラチンサイトの増殖を制御し、アトピー性皮膚炎における表皮肥厚および経表皮水分喪失量上昇に寄与しているアクアポリン3の mRNA 発現も、対照飼料群と比較して ME 投与群で有意に低下していた。以上のことから、ME の投与により、臨床症状また、mRNA レベルでも、炎症・痒み・表皮バリア機能低下が抑制されている可能性が示唆された。

以上のことから、ME の経口投与は、炎症、痒み、表皮バリア機能低下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。本研究により得られた知見は、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。