

論 文 要 旨

Topical glucose induces claudin-1 and filaggrin expression in mice and in keratinocyte culture: possible mechanism of the anti-inflammatory effect by repairing the skin barrier function.

〔 グルコース塗布による Claudin-1 と Filaggrin の発現誘導
：皮膚バリア機能修復による抗炎症効果の可能性メカニズム 〕

山田 きよ子

【序論及び目的】

アトピー性皮膚炎などの慢性皮膚炎では皮膚バリア機能に関連する分子である Claudin-1 および Filaggrin の発現低下が報告されている。Filaggrin の発現は、サイトカイン IL-4/IL-13 や TSLP により顕著に抑制され、この系は STAT3 のリン酸化を介することが明らかにされている。我々は慢性皮膚炎モデルマウスに 20%高濃度グルコースを塗布すると炎症の症状を改善する効果があることを報告したが、そのメカニズムについては不明であった。本研究では Claudin-1 と Filaggrin の発現に対する高濃度グルコースの効果と機序をモデルマウスを用いた *in vivo* の系、および 培養ヒト表皮角化細胞を用いた *in vitro* の系で解析し、アトピー性皮膚炎モデルにおける炎症改善効果について検討した。

【材料及び方法】

アトピーモデルマウスである NC/Nga マウスの耳介をダニ抗原で感作し、慢性炎症モデルを作成した。皮膚炎が惹起された耳介に 20%グルコース、0.3%プレドニゾロン、0.1% タクロリムス、白色ワセリンを塗布して効果を比較した。

- ① 臨床症状は皮膚症状スコアと耳介肥厚の程度で評価した。
- ② 免疫組織学的に耳介に浸潤する炎症性細胞および Claudin-1 と Filaggrin の発現を評価した。
- ③ アトピー性皮膚炎に関わる血中サイトカイン (IL-4, IL-5, IL-12, IL-13, IFN- γ) と TARC、IgE を ELISA 法で測定した。
- ④ *In vitro* の培養系でヒト表皮角化細胞を D-グルコース (0mM、55mM、110mM、165mM) で刺激し、Claudin-1 および Filaggrin の発現を観察した。mRNA は RT-PCR 法で、タンパクはウェスタンブロット法で測定した。

同培養系に、TSLP、IL-4/IL-13 を添加してフィラグリン発現を減少させた後、高濃度グルコースを添加してフィラグリンの発現を観察した。

【結 果】

- ① ダニ抗原で感作した NC/Nga マウスの耳介に高濃度グルコースを塗布した群では、対照群と比較して皮膚症状スコア、耳介肥厚共に有意に改善した。20%グルコースの抗炎症効果はほぼ 0.1%タクロリムスに相当した。
- ② 高濃度グルコース塗布群では、対照群と比較して好酸球と肥満細胞の浸潤が減少していた。
- ③ 免疫染色では、高濃度グルコース塗布群で Claudin-1 と Filaggrin の発現が強く連続性に観察された。一方耳介感作のみの対照群とプレドニゾロン塗布群では、Claudin-1 および Filaggrin の染色性は弱く発現の連続性が途絶していた。
- ④ 血中サイトカイン (IL-4, IL-5, IL-12, IL-13, IFN- γ)、TARC、IgE は高濃度グルコース塗布群で有意に低値を示した。
- ⑤ 培養角化細胞を高濃度グルコースで刺激すると、Claudin-1 と Filaggrin の発現が誘導された。Claudin-1 mRNA と Filaggrin の mRNA は、各々刺激後 0.5 時間と 2 時間、タンパクは各々 2 時間と 4 時間に誘導された。
- ⑥ IL-4/IL-13 と TSLP により Filaggrin の発現は抑制された。この状態で高濃度グルコースで刺激すると Filaggrin の発現が誘導された。Filaggrin 発現の亢進と併行して STAT3 のリン酸化は抑制された。

【結論及び考察】

炎症皮膚に高濃度グルコースを塗布することにより、皮膚バリアタンパクである Claudin-1 と Filaggrin の発現が mRNA、タンパクレベルで誘導され、皮膚症状スコアと皮膚の肥厚が改善することが示された。またバリア機能の改善に伴って、IgE、TARC および Th2 系サイトカインだけでなく Th1 系のサイトカイン値も減少した。

皮膚バリアタンパクの Claudin-1 や Filaggrin の発現が誘導され皮膚バリア機能が増強されることにより、表皮角化細胞による TARC や各種サイトカインの放出が減少し、皮膚に浸潤する好酸球や肥満細胞が減少すると考えられた。アトピー性皮膚炎等の慢性の皮膚炎は過剰な免疫反応が原因とされるが、高濃度グルコースが皮膚バリア機能の修復を介して免疫応答を低下させ炎症症状を改善する可能性を導きだせた。

(Acta Dermato-Venereologica IN PRESS)