

論文審査の要旨

報告番号	総研第 431号	学位申請者	山田 きよ子
審査委員	主査	谷本 昭英	学位 博士 (医学)
	副査	橋口 照人	副査 松口 徹也
	副査	山口 宗一	副査 東 裕子

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)

アトピー性皮膚炎は、免疫反応の亢進や T 細胞系免疫応答の不均衡が病因の一つと考えられているが、近年、皮膚バリア機能障害を伴う外来アレルゲンによる感作亢進がそれらの免疫異常に関与することが示唆されつつある。Filaggrin や Claudin-1 といった上皮バリア機能に関与するタンパク質の発現低下や機能不全が、アトピー性皮膚炎患者の病変部でみられる。一方、従来の治療法はステロイド軟膏や免疫抑制剤含有軟膏の外用による対症療法が主体であり、皮膚バリア機能修復を目的とした薬剤は存在しない。学位申請者は、皮膚潰瘍の治療に由来から使われているイソジンシュガーパスタ等の糖類配合軟膏の効能に注目し、糖類が上皮バリア機能を回復する可能性があるのではないかと考え本研究を着想し、実施した。具体的には、高濃度グルコースの外用による抗炎症効果と Filaggrin および Claudin-1 の発現に及ぼす影響をアトピー性皮膚炎モデルマウスで検討した。ついで、高濃度グルコースが両分子の発現を誘導するか否かをヒト皮膚角化細胞培養系で解析した。その結果、以下の知見を得た。

1. アトピー性皮膚炎モデルマウス (NC/Nga マウス) の耳介部にダニ抗原を接種するとともに、20%グルコースを塗布した。その結果、生理食塩水塗布群に比べ、耳介部の皮膚症状スコアと耳介皮膚肥厚が有意な改善を示した。また、血清 thymic stromal lymphopoietin (TSLP) , IgE, Th1 サイトカインの IL-12, IFN- γ , Th2 サイトカインの IL-4, IL-5, IL-13 が生理食塩水塗布群に比べ有意に低下した。
2. 患部組織の免疫染色の結果、グルコース塗布群では生理食塩水塗布群に比べて、炎症細胞浸潤の低下とともに、好酸球数および肥満細胞数が低下する傾向がみられた。また、上皮顆粒層における Filaggrin と Claudin-1 の発現が、生理食塩水塗布群に比べて有意に亢進していた。
3. ヒト皮膚角化細胞に高濃度のグルコースを添加することで Filaggrin と Claudin-1 の発現が増強することを mRNA レベルおよびタンパク質レベルで確認した。加えて高濃度グルコースの添加は TSLP および IL-4/IL-13 刺激による Filaggrin 発現の低下を回復・増強した。また、その一部は、signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) のリン酸化の抑制を介している可能性が示された。

本研究によりグルコースの外用は、Filaggrin と Claudin-1 の発現を増強することで皮膚バリア機能を回復・増強して、アトピー性皮膚炎の病態を改善する可能性が考えられた。グルコースの外用が、従来の直接的な免疫抑制によるのではなく、病勢増悪の基盤となる上皮バリア障害を修復できる点は大変興味深く、今後のアトピー性皮膚炎の治療法を考える上でも、重要な知見であると考えられる。また、実験も in vitro および in vivo について総合的に検討されている。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。