

皮膚免疫疾患改善作用を持つ機能性食品の開発

千葉科学大学薬学部・准教授 岡本 能弘

■ 目的

乾癬やアトピー性皮膚炎など皮膚の免疫疾患は難治性のものが多く、症状が皮膚という他人の目に見える形で現れるなどの理由で、差別の温床になりやすいため、精神的に不安を抱えている人が多く、社会的問題が大きい。近年、その治療法は、進歩してはいるものの十分ではない。

本研究では乾癬の病態形成における皮膚と消化管の免疫連関を明らかにするため、消化管と皮膚における Th17 細胞の変動を明らかにするとともに皮膚の Th17 細胞の頻度を消化管を介してコントロールする機能性食品の開発を目的とする。特に、食用鶏卵の新機能を見出すことを目的として鶏卵成分の消化管免疫系を介した皮膚免疫応答制御作用について検討した。

■ 方法

1. イミキモド(IMQ)誘発乾癬モデルマウスの Th17 細胞の分布変化

IMQ をマウス(C57BL/6J、8-9 週齢、オス)の耳介に 1 日おきに計 4 回塗布した。7 日目にマウスを安楽死させ、耳介皮膚(表皮、真皮)、腸管(小腸、大腸)の粘膜固有そう、脾臓からリンパ球を分離し、Th17 細胞頻度をフローサイトメーターにて解析した。

2. 鶏卵成分による Th17 分化の阻害作用の解析

鶏卵を卵白と卵黄部分に分割し、20% (W/V) となるように PBS で希釈した。それぞれをビーカー中、室温 30 分間攪拌し、懸濁した。遠心分離し、上清を卵白、卵黄サンプルとした。これらサンプルを、健常マウスから分離した CD4 陽性 T 細胞に加え、Th17 分化条件で 5 日間培養し、分化誘導された Th17 頻度をフローサイトメーターにて、培養上清中の IL-17A 量を ELISA 法にて測定した。

■ 結果および考察

乾癬発症時の消化管と皮膚における Th17 細胞の変動を明らかにするため、IMQ 誘発乾癬モデルマウスの Th17 細胞分布変化を解析した。皮膚炎の惹起に伴って、耳介皮膚表皮部分に IL-17 産生細胞(IL-17+CD4+)が増加していた。この時、同時に皮膚部位のみならず、脾臓や消化管(小腸粘膜固有そう)で IL-17 産生細胞が増加した。一方、同じ消化管でも大腸部位では Th17 の増加は確認できなかった。Th17 細胞は普段から、消化管、特に小腸粘膜固有そうに大量に存在していることが報告されている。炎症のない通常の状態においては、小腸が Th17 細胞の存在場所と考えられる。以上より乾癬モデルマウス皮膚における免疫応答の変化(Th17 細胞増加)は、その局所のみならず、脾臓や小腸の免疫機能にも変動を引き起こすことが確認された。この小腸粘膜固有そうにおける Th17 細胞の増加を何らかの方法で阻害することにより皮膚炎症を抑えることを計画し、Th17 細胞分化抑制作用をもつ食品として鶏卵の Th17 分化抑制活性を検討することとした。

鶏卵成分の Th17 細胞分化抑制作用について *in vitro* 評価系で調べた。その結果、卵黄部位に Th17 細胞分化抑制作用および IL-17 産生抑制作用が観察された。一方、卵白部分には Th17 細胞分化抑制活性が見られなかった。また卵黄の Th17 分化抑制作用の機序の一部は、転写因子 STAT3 のリン酸化阻害作用が関係していることがわかった。今後の課題として卵黄中のどの成分が阻害活性を示すのか。モデル動物に卵黄を投与することにより乾癬症状を予防あるいは軽減できるか否か検討する必要がある。

■ 結語

乾癬モデルマウス皮膚における免疫応答の変化(Th17 細胞増加)は、その局所のみならず、脾臓や小腸の炎症起因性リンパ球(Th17)に変動を引き起こすことが確認された。この小腸粘膜固有そうにおける Th17 細胞の増加を何らかの方法で阻害することにより乾癬の症状を抑えることを計画し、鶏卵成分について Th17 細胞分化抑制活性を評価した。その結果、その抑制機序には Th17 細胞分化に重要な IL-6 のシグナル伝達に関わる転写因子 STAT3 のリン酸化阻害作用が関与することがわかった。