

論文内容の要旨

Dietary Fiber Inulin Improves Murine Imiquimod-Induced Psoriasis-like Dermatitis

食物繊維イヌリンによるマウス乾癬様皮膚炎の抑制

日本医科大学大学院医学研究科 皮膚粘膜病態学分野

大学院生 吉田 舞

International Journal of Molecular Sciences 第 24 卷 第 18 号 (2023) 掲載

【背景と目的】

乾癬は、紅斑・鱗屑・皮膚の肥厚を呈する慢性炎症性角化症である。乾癬では TNF- α /IL-23/IL-17 軸が亢進しており、dendritic cell (DC)や Th17, Tc17, type 3 innate lymphoid cell (ILC3), γ δ T cell, mucosal associated invariant T cell 等が異常に活性化し、effector T cell を抑制する regulatory T cell (Treg) の活性が低下している。乾癬の発症に関わる因子として、type 17 炎症に関わる遺伝子の多型に加え、感染症、機械的外傷、薬物、喫煙などの環境要因があり、食習慣も環境要因の一つである。食事中の可溶性食物繊維が腸内細菌に発酵されて生じた short chain fatty acid (SCFA)は Treg を誘導し、表皮細胞の過増殖を抑制する。可溶性食物繊維の補充は潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、多発性硬化症のモデルマウスなどにおいて自己免疫・自己炎症疾患を抑制することが報告されているが、乾癬への効果については検討されていない。本研究では可溶性食物繊維イヌリンを補充した高食物繊維食 (high fiber diet: HFD)の摂取が乾癬モデルマウスの皮膚炎を抑制するか否かを検討し、その機序の解明を試みた。

【方法】

6~8 週齢の Balb/c 雌マウスを、HFD (10% inulin 含有)、通常食 (normal diet: ND、10% cellulose 含有)で飼育した。3 週間後、剃毛した背部皮膚に 5% imiquimod (IMQ) クリーム 45mg を 5 連日 (days 0-4) 塗布し、コントロール群は同量のワセリンを塗布した。皮膚炎の重症度スコア (erythema, scaling, thickening 各 0-3, total severity score 0-12) を計時的に評価し、day 5 に皮膚、糞便、血清を採取した。皮膚検体は HE 染色では無作為に選択した 5 部位について表皮の厚さを測定し、無作為に選択した 5 箇所 400 倍 HPF 視野において炎症細胞数を計測し、免疫組織染色では、Ki67, Ly6G, CD3, Foxp3 陽性細胞数を計測した。また、リアルタイム PCR により各種炎症関連遺伝子の mRNA 発現を評価した。また、day 5 の糞便から 16sRNA 腸内細菌叢解析を行い、血清及び糞便中の SCFA 濃度を測定した。HFD の代わりに、飲水に 200 mM プロピオン酸ナトリウムもしくは 0.9%NaCl (コントロール) を添加し、ND で飼育、3 週間後、同様の検討を行った。

【結果】

HFD はマウスの IMQ 誘発乾癬様皮膚炎において、臨床的に total severity score, skin thickening score を軽減し、組織学的に Ly6G+細胞を含む炎症細胞浸潤、表皮の肥厚、表皮内 Ki67+細胞数を軽減した。リアルタイム PCR の結果、HFD は IL-17A, IL-17F, IL-22, TNF- α , IL-1 β , CXCL1, CXCL2, keratin 16 の mRNA 発現を軽減し、TGF- β 1, CDKN1A の mRNA 発現を増強した。糞便の 16sRNA 菌叢解析の結果、IMQ 塗布はマウス腸内細菌叢において phylum Firmicutes を増やし、一方、HFD 飼育は phylum Bacteroidota, genus *Bacteroides* を増やした。HFD 飼育は血中・糞便中のプロピオン酸濃度を増加させた。プロピオン酸の経口摂取はマウスの IMQ 誘発乾癬様皮膚炎において、臨床的に skin thickening score を若干軽減し、組織学的に浸潤する炎症細胞数、Ly6G+細胞、CD3+細胞数、表皮の Ki67+細胞数を減らした。プロピオン酸の経口摂取は IL-17A, IL-17F, IL-17C, IL-22, TNF- α , IL-1 β , CXCL1, CCL20 の mRNA 発現を抑制し、TGF- β 1, IL-10, CDKN1A の mRNA 発現を増強した。

【考察】

本研究結果は、HFD が腸内細菌のプロピオン酸産生増強を介してマウスの IMQ 誘発乾癬様皮膚炎を抑制する可能性を示唆する。HFD はマウスの IMQ 誘発乾癬様皮膚炎において、炎症と表皮の増殖を抑制し、腸内細菌中の phylum Bacteroidota, genus *Bacteroides*、糞便、血中のプロピオン酸濃度を増やした。プロピオン酸の経口摂取は部分的に HFD の効果を再現したため、HFD による乾癬様皮膚炎の抑制は、少なくとも部分的にはプロピオン酸を介していると考えられた。Genus *Bacteroides* はプロピオン酸産生能が高いことが報告されており、主としてこの細菌が食餌中のイヌリンを発酵してプロピオン酸を産生している可能性がある。HFD による表皮肥厚の抑制効果に比べ、プロピオン酸経口摂取による効果は軽度であった理由として、HFD が、SCFA 以外の代謝産物の産生を介して、表皮細胞の過剰増殖を抑制する可能性を考えた。以上より、イヌリン補充療法は既存の乾癬薬物治療の効果を増強する補助的治療となる可能性が示唆された。