

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

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. 2023 Sep 17;24(18):14197.掲載

DOI: 10.3390/ijms241814197

乾癬は免疫が関与する慢性炎症性の皮膚角化症である。乾癬では TNF- α /IL-23/IL-17 軸が亢進しており、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、タイプ 17 炎症に関わる遺伝子多型に加え、食習慣を含む環境要因が挙げられる。食事時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。しかし、可溶性食物繊維の補充が乾癬病変に与える影響については検討されていない。そこで申請者らは、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どうかを検討し、その機序の解明を試みた。

6~8 週齢の Balb/c 雌マウスを、HFD (10% inulin 含有)、通常食 (normal diet: ND) で給餌した。3 週間後、剃毛した背部皮膚に 5% imiquimod (IMQ) クリーム 45 mg を 5 連日塗布した。皮膚炎の重症度スコア (紅斑、鱗屑、角化および総計のスコア) を計時的に評価し、塗布終了翌日に皮膚、糞便、血清を採取した。皮膚検体は HE 染色で表皮の厚さを測定し、免疫組織染色で Ki67, Ly6G, CD3, Foxp3 陽性細胞数を計測した。糞便から 16sRNA 腸内細菌叢解析を行い、血清および糞便中の 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を添加し、ND で給餌、3 週間後、同様の検討を行った。

HFD はマウスの IMQ 誘発乾癬様皮膚炎において、臨床的に角化および総計の皮膚炎重症度スコアを軽減し、組織学的に Ly6G 陽性細胞を含む炎症細胞浸潤、表皮の肥厚、表皮内 Ki67 陽性細胞数を軽減した。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 の mRNA 発現を増強した。IMQ 塗布はマウス腸内細菌叢において *Firmicutes* 門を増やし、HFD 給餌は *Bacteroidota* 門、*Bacteroides* 属を増やした。HFD 給餌は血中・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組織学的に浸潤する Ly6G 陽性細胞、CD3 陽性細胞、表皮の Ki67 陽性細胞の数を減らし、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 の mRNA 発現を増強した。

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した。*Bacteroides* 属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考えられた。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

第二次審査では、①イヌリンを含む主な食品、②無菌マウスでの解析、③イヌリンの投与量の決定方法、④プロピオン酸の局所投与、などに関して質疑がなされ、それぞれに対して的確な回答が得られ、本研究に関する知識を十分に有していることが示された。

本研究はイヌリンを補充した高食物繊維食の摂取が乾癬モデルマウスの皮膚炎を抑制することを示した初めての報告であり、その臨床的意義は高いと考えられた。以上より本論文は学位論文として価値あるものと認定した。