

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08674

研究課題名（和文）乳幼児期低量紫外線反復暴露のアトピー性皮膚炎発症への影響

研究課題名（英文）The effects of low dose UV exposure during infancy on the development of atopic dermatitis

研究代表者

山本 真有子（YAMAMOTO, Mayuko）

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・助教

研究者番号：20423478

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：乳幼児期の紫外線暴露がアトピー性皮膚炎発症に与える影響について検討した。ヘアレスマウスに低量UVBを反復照射後にTNCBを反復塗布して誘導したアトピー性皮膚炎モデルを評価した。UVB照射群は非照射群に比し皮膚炎の臨床スコア低下および表皮肥厚の減少を認め、早期（生後3日から3週齢）照射群より後期（3週齢から6週齢）照射群でその傾向が強かった。照射群では皮疹部のIL-4の発現低下を認め、紫外線暴露がその後の皮膚炎発症を抑制する可能性が示唆された。しかし、血清IgEレベルには各群間に差がなく、Th2の誘導が不十分であったため、今後ハプテンを変更して同様の検討を行う必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

皮膚において、紫外線照射は、浸潤T細胞のアポトーシス誘導や炎症性サイトカイン減少、ランゲルハンス細胞や肥満細胞数を減じるなどの免疫細胞への作用に加え、表皮分化関連分子や脂質合成の誘導、抗菌ペプチド産生促進などバリア機能への促進的作用が報告されている。また乳幼児において積算紫外線暴露量がアトピー性皮膚炎罹患率と逆相関するとの報告もある。しかし、in vivoにおける証明は存在しない。今回の実験により生後早期からの低用量紫外線暴露が、その後のアトピー性皮膚炎を軽減する可能性が示唆された。適度な紫外線暴露がアトピー性皮膚炎発症を抑制することが証明されれば患者にとって大きな福音となる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to investigate the effects of UV exposure during infancy on the development of atopic dermatitis. We evaluated a model of atopic dermatitis in hairless mice induced by repeated application of TNCB after repeated exposure to low dose UVB. The UVB irradiated group showed a decrease in clinical score of dermatitis and epidermal thickening compared to the non-irradiated group. Dermatitis was reduced in the late (from 3 to 6 weeks old) irradiated group than in the early (from 3 days to 3 weeks old) irradiated group. The irradiated groups showed decreased expression of IL-4 in the skin lesion. These results suggested that UV exposure may inhibit the subsequent development of dermatitis. However, there was no difference in serum IgE levels between the groups, suggesting that Th2 induction was insufficient. Therefore, it is necessary to conduct a similar study with different haptens in the future.

研究分野：医歯薬学

キーワード：アトピー性皮膚炎 乳児期 紫外線暴露

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アトピー性皮膚炎の病態は 表皮要因：フィラグリン発現低下などによる表皮バリア破綻、保水量低下。 免疫要因：とくに Th2 シフト。 かゆみなど知覚神経の要因、の3つのドメインによる要因が互いに関連し、増悪ループを形成することにより発症する。

紫外線治療は古くからアトピー性皮膚炎の治療に用いられており、UVA および UVB による炎症性サイトカイン産生抑制や肥満細胞からのヒスタミン放出抑制、CD4Th 細胞からの IL-10 産生誘導など多くの抗炎症作用が知られている。またアトピー性皮膚炎の発症には皮膚バリア機能の破綻が重要であるが、最小紅斑量以下の UVB の反復照射は、フィラグリン発現を上昇させ、セラミド合成酵素の活性上昇やその他の角質細胞間脂質合成を誘導することが示されており、低線量 UVB 照射はバリア機能を改善すると考えられる。このように紫外線のアトピー性皮膚炎抑制作用について多くのデータが存在するが、乳幼児期の紫外線暴露がアトピー性皮膚炎発症にどのように影響するのかについては疫学的にも、実験動物モデルにおいても検討されていない。

2. 研究の目的

本研究では乳児期の紫外線暴露がアトピー性皮膚炎発症を抑制するか否かマウスモデルを用いて検討する。離乳前に低線量紫外線反復照射を施し、成長後に皮膚炎を誘導する実験系を用いることにより、乳児期の紫外線暴露が免疫系とくに Th2 免疫シフトに与える持続的効果を評価できる可能性がある。

3. 研究の方法

(1) ヘアレスマウス(Hos:HR-1)を使用し、1群(n=10)は生後3日から3週間、週5回 UVB30mJ/cm²を照射。2群(n=7)は3週齢から3週間、週5回 UVB30mJ/cm²を照射した。3群(n=4)は非照射とした。3群とも、9週齢から2,4,6-trinitrochlorobenzene (TNCB)を反復塗布して皮膚炎を誘導した。Day0に背部に1%TNCB100μlを塗布し、day7からday35まで1%TNCBを背部に隔日塗布し、day36に背部の皮膚と血清のサンプリングを行った。

(2) (1)の研究の結果、TNCB反復塗布により臨床的に皮膚炎が惹起されたが、血清IgEの上昇は軽度で、コントロールとの差が認められなかった。そこでハプテンをoxazoloneに変更して、アトピー性皮膚炎モデルを作成した。9週齢のHos:HR-1を使用し、Day0に感作として背部に1%oxazoloneエタノール溶液50μlを塗布し、day7からday21まで0.3%oxazoloneエタノール溶液50μlを背部に隔日塗布して皮膚炎を惹起した。アセトン溶媒、アセトン+オリーブオイル混合液溶媒のoxazoloneについても同様に検討した。

4. 研究成果

(1) TNCB塗布終了時、背部皮膚は鱗屑、苔癬化を伴う紅斑を呈した。皮膚炎の臨床スコアの平

均は1群5、2群2.7、3群7.8と非照射群で高い傾向であった。背部皮膚の厚さは1群1.46mm \pm 0.22、2群が1.6 \pm 0.15mm、3群が2.07 \pm 0.42mmと、3群が1、2群よりも皮膚肥厚が強く、組織学的な表皮の厚さは1群69.35 \pm 11.74 μ m、2群62.1 \pm 6.07 μ m、3群97.3 \pm 18.26 μ mと3群が厚かった。角層水分測定値は1群8.91 \pm 3.78、2群19.66 \pm 3.57、3群11.6 \pm 1.77、経表皮水分蒸散量は1群28.3 \pm 11.61、2群10.7 \pm 1.5、3群11.7 \pm 1.9(g/h/m²)であった。ELISAにて測定した血清IgE濃度は1群726 \pm 195、2群602 \pm 50.6、3群867 \pm 285(ng/ml)と、非照射群でやや高い傾向であった。IL-4濃度は、ほとんどのサンプルで検出限界未満であった。背部の皮膚から抽出したm-RNAのRT-qPCRにてIL-4、IL-5、IL-23、IL-17A、IFN γ 、TSLPを測定した。IL-4、IFN γ は皮膚炎を誘導した1、2、3群で無処置の4群と比較して高い傾向があり、TNCB塗布によりアトピー性皮膚炎様のTh2炎症が惹起されていると考えられた。IL-4は非照射の3群と比較して照射した1群、2群で低い傾向があり、UV照射による皮膚炎抑制効果がうかがわれたが、早期にUV照射した1群と遅れて照射した2群との間に差はなかった。IFN γ は照射群と非照射群の間に差はなかった。

(2) エタノール溶液、アセトン溶液、アセトン+オリーブオイル溶液いずれも臨床的に皮膚炎は惹起されたが、エタノール溶液で最も紅斑、鱗屑が高度であった。病理組織学的な表皮の厚みはコントロールで21 μ m、エタノール溶液塗布で54 μ m、アセトン溶液塗布で62 μ m、アセトン+オリーブオイル溶液で52 μ mであった。血清IgE値はエタノール溶液塗布で142,983 ng/ml、アセトン溶液塗布で35,932 ng/ml、アセトン+オリーブオイル溶液13,683 ng/mlであった。エタノール溶液塗布マウスの皮疹部から抽出したm-RNAのrt-PCRでは、コントロールと比較して、IL-4、IL-13、IFN γ 、TSLPの発現増加とロリクリンの発現低下を認めた。以上の結果から、oxazolone エタノール溶液の反復塗布によりアトピー性皮膚炎様のTh2偏位を伴う皮膚炎が惹起されることが確認できた。今後、乳児期に紫外線照射をおこなったマウスにこのアトピー性皮膚炎モデルを適用し、紫外線照射によるアトピー性皮膚炎発症抑制効果について検討する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|---|---|----|
| 研究分担者 | 中島 喜美子 (NAKAJIMA Kimiko) (20403892) | 高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・准教授 (16401) | |
| 研究分担者 | 青木 奈津子(三野奈津子) (AOKI Natsuko) (40457396) | 高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・助教 (16401) | |
| 研究分担者 | 佐野 栄紀 (SANO Shigetoshi) (80273621) | 高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授 (16401) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
| | |