

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08780

研究課題名(和文)性ホルモンは経皮感作能を制御し、接触皮膚炎や食物アレルギーの発症に関与する

研究課題名(英文)Effects of estrogen on contact hypersensitivity and atopic dermatitis

研究代表者

片桐 一元 (Katagiri, Kazumoto)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：00204420

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：女性ホルモン、中でもエストロゲンが接触皮膚炎やアトピー性皮膚炎などの皮膚症状に強い影響を及ぼすことが推測されているが、そのメカニズムは不明である。本研究により、エストロゲンが接触皮膚炎の感作相を増強するが、惹起相への影響は原因物質により異なり、IL-4の産生抑制と関連して抑制する場合と抑制しない場合があることが判明した。また、卵白アルブミンを用いたアトピー性皮膚炎モデルではエストロゲンが炎症を抑制したが、アナフィラキシー反応を増強した。加えて、卵巣摘出マウスを用い、アトピー性皮膚炎につながる「乾燥肌モデルでのアロネーシスのメカニズム」「乾癬モデルのエストロゲンでの炎症抑制」を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

エストロゲンの接触皮膚炎の感作相への増強作用は、接触皮膚炎が女性に多いことを反映し、ハプテンによる違いはその頻度が原因物質により異なることと一致している。また、アトピー性皮膚炎へのエストロゲンの炎症抑制作用は重症患者が男性に多く、女性に少ないことを反映し、同時に観察されたアナフィラキシー反応の増強作用は、アナフィラキシー反応が女性に多いことと関連している。さらに、本研究から派生的に発見した、アロネーシスのメカニズム、およびエストロゲンによる乾癬炎症の抑制も含め、本研究は、これらの疾患の病態解明につながり、実臨床において生じている現象を理解しやすくし、発症や重症化の予防に役立つと考える。

研究成果の概要(英文)：Female hormones, especially estrogen, are presumed to have a strong effect on skin symptoms such as contact dermatitis and atopic dermatitis, but the mechanism is unknown. This study shows that estrogen enhances the sensitization phase of contact dermatitis, but the effect on the elicitation phase differs depending on the causative agent, and it may or may not be suppressed in association with the suppression of IL-4 production. In an atopic dermatitis model using ovalbumin, estrogen suppressed inflammation but enhanced anaphylactic reactions. In addition, we found mechanism of alopecia in ovariectomized mice and inhibitory effects of estrogen on imiquimod-induced psoriasis like dermatitis.

研究分野：皮膚科学

キーワード：エストロゲン 接触皮膚炎 ハプテン IL-4 アトピー性皮膚炎 アナフィラキシー アロネーシス 乾癬

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

接触性皮膚炎および食物アレルギーは増加傾向にあり、多くの疫学調査では女性での発症頻度が高い。一方、クロムに対する接触性皮膚炎は男性に多く、乳児期の食物アレルギーは男児に多いことも知られている。しかしながら、このような性差が生じるメカニズムは全く明らかにされていない。

2. 研究の目的

- (1) 女性ホルモンおよび男性ホルモンが異なるハプテンによる接触皮膚炎、食物アレルギーを増強あるいは減弱するか？
- (2) 乳児期の食物アレルギーの男児優位は、mini-puberty期固有のホルモンあるいは男性ホルモンの消褪が原因か？
- (3) エストロゲンは慢性炎症性皮膚疾患モデルを抑制するか？
- (4) 性ホルモンはあらたなTSLP誘導因子と言えるか？皮膚バリア機能異常誘導と関連するか？

3. 研究の方法

(1) エストロゲンが各種皮膚炎症モデルに及ぼす影響とTSLP発現解析

卵巣摘出マウスにエストロゲン徐放錠を埋設投与し、以下の皮膚炎症モデルを用いて、*in vivo*におけるエストロゲンの影響を解析する。炎症強度、各種サイトカイン産生を解析し、TSLP産生との関連性を検討する。

接触過敏反応 (TNCB, Oxazolone, FITC/ Dibutyl Phthalate)

慢性反復性接触過敏反応

刺激性皮膚炎 (クロトンオイル、SLS)

卵白アルブミンによる経皮感作アトピー性皮膚炎モデル

Imiquimodによる乾癬モデル

(2) エストロゲンによる経皮感作あるいは惹起相への影響を検証する

エストロゲンによる経皮感作への影響を、接触過敏反応モデル、卵白アルブミンによる経皮感作アトピー性皮膚炎モデルを用いて検証する。

感作に影響を及ぼす可能性が示唆されているTSLP発現、抗原 (ハプテン) 種により影響、感作相と惹起相の違い、抗原特異的IgE産生、アナフィラキシー反応、を対象として評価する。

4. 研究成果

(1) エストロゲンが接触過敏反応に及ぼす影響

卵巣摘出マウス(OVX群)、卵巣摘出マウスにエストロゲンを投与するHRT群、sham手術群でオキサゾロン(OXA)、TNCBによる接触過敏反応(CHS)を比較したところ、OXAでは、OVX群と比較してHRT群でCHSが増強していたが、TNCBではHRT群でCHSがOVX群と比較して減弱していた。

(2) エストロゲンが接触過敏反応の感作相に及ぼす影響

OVX群とHRT群をOXA、TNCBで感作し、リンパ球、脾臓細胞をnaïveマウスに移入し、CHSを誘導したところ、OXA、TNCBの両者とも、HRT群からの免疫細胞移入マウスでCHSが増強しており、エストロゲンは感作相を増強することが明らかとなった。

(3) エストロゲンが接触過敏反応の惹起相に及ぼす影響

Naïve マウスで感作した免疫細胞を OVX 群、HRT 群に移入し、直後に CHS を誘導したところ、CHS は 2 群間に差はなかった。しかし、免疫細胞移入の 1 週間後に CHS を誘導したところ、TNCB では OVX 群からの免疫細胞移入群の CHS が減弱し、OXA では HRT 群で反応がやや強いが 2 群間に統計学的差はなかった。

(4) エストロゲンによる感作増強作用のメカニズム解析

TNCB を naïve マウスに外用し、24 時間後の皮膚のサイトカイン mRNA 発現を解析したところ、HRT 群では TSLP の発現が増強し、IL-33, periostin の発現に差はなかった。

(5) エストロゲンによる惹起減弱作用のメカニズム解析

TNCB による CHS 誘導時のサイトカイン mRNA 発現を解析したところ、IL-4 の発現が HRT 群で減弱していたが、IL-13, IFN-gamma は差がなかった。IL-4 投与により HRT 群での TNCB による CHS 減弱回避を試みたが、CHS は減弱したままであった。

(6) エストロゲンのアトピー性皮膚炎モデルへの影響

TNCB による慢性反復性接触過敏反応、卵白アルブミンによる経皮感作アトピー性皮膚炎モデルともに HRT 群で皮膚の炎症が抑制された。

(7) Imiquimod による乾癬モデル

Sham 群と比較して、OVX 群で皮膚の炎症が増強され、HRT 群で抑制された(図 1)。そのメカニズムとしては、IL-10 産生細胞が増加しており、regulatory 免疫細胞の誘導により、炎症が抑制された可能性が高い(図 2)。

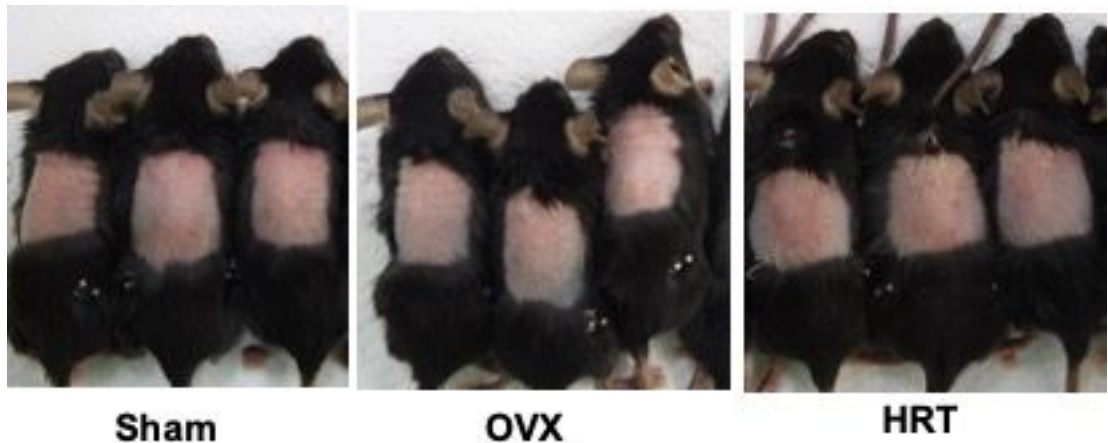


図 1

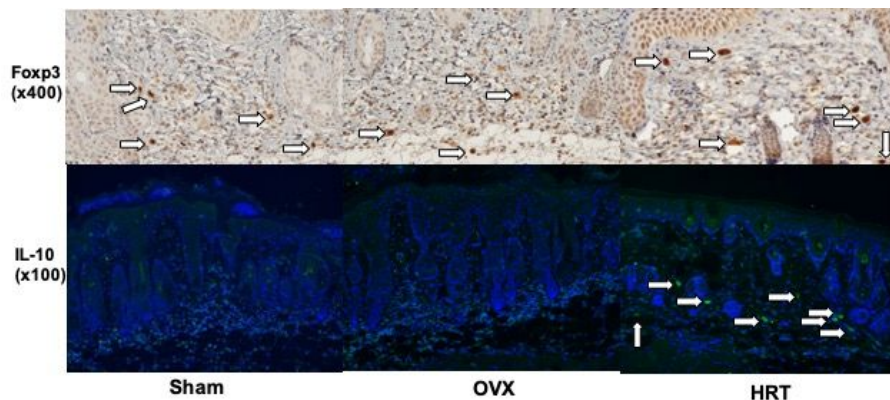


図 2

(8) 卵巣摘出がアロネーシスに及ぼす影響

OVX 群では Sham 群、HRT 群と比較して、起痒物質および von Frey filament による機械

のアロネーシスが增強し (図 3) IL-4/IL-13 中和抗体で抑制された (図 4)

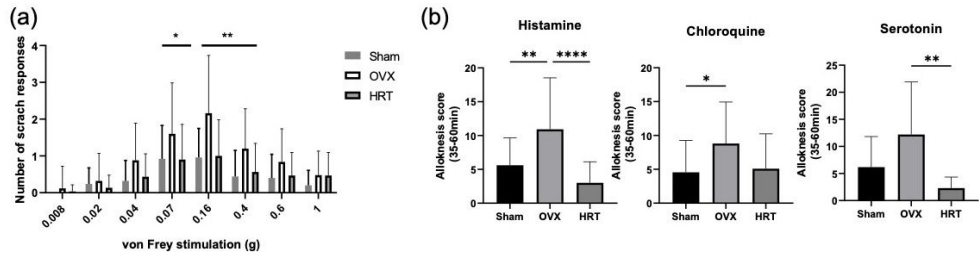


図 3

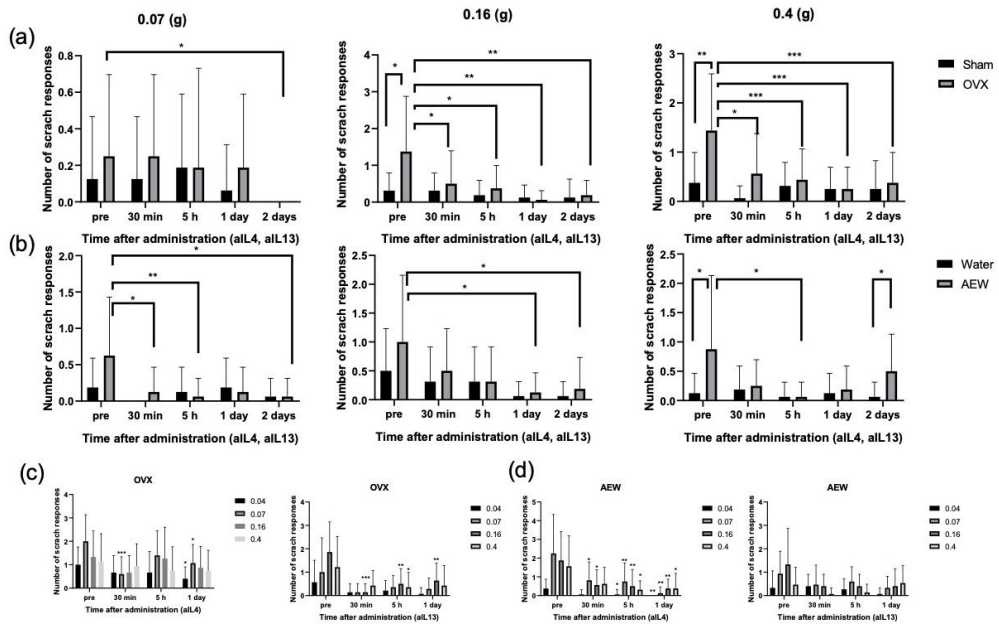


図 4

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nao Ichimasu, Yue Chen, Keisuke Kobayashi, So Suzuki, Sakiko Chikazawa, Sakiko Shimura, Kazumoto Katagiri	4. 巻 30
2. 論文標題 Possible involvement of type 2 cytokines in alopecia in mouse models of menopause and dry skin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Exp Dermatol	6. 最初と最後の頁 1745-1753
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/exd.14422	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi K, Chikazawa S, Chen Y, Suzuki S, Ichimasu N, Katagiri K	4. 巻 32
2. 論文標題 Oestrogen inhibits psoriasis-like dermatitis induced by imiquimod in mice in relation to increased IL-10 producing cells despite elevated expression of IL-22, IL-23, IL-17 mRNA	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Exp Dermatol	6. 最初と最後の頁 203-209
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/exd.14688	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kazumoto Katagiri, Yue Chen
2. 発表標題 Estrogen is a facilitating factor of epicutaneous sensitization but an inhibitory factor for atopic dermatitis in mice
3. 学会等名 International Society of Atopic Dermatitis 2021 11th Georg Rajka International symposium on atopic dermatitis
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazumoto Katagiri, Yue Chen
2. 発表標題 ESTROGEN INHIBITS DERMATITIS IN TWO DIFFERENT MODELS OF ATOPIC DERMATITIS IN MICE BUT ENHANCES IMMEDIATE TYPE IMMUNE RESPONSES
3. 学会等名 International Atopic Dermatitis Symposia (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------