

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659529

研究課題名(和文) コレステロールと11β-HSD1の誘導剤による新規外用薬の開発研究

研究課題名(英文) Cholesterol ointment suppressed hapten-induced dermatitis by inducing 11β-HSD1

研究代表者

片山 一郎 (KATAYAMA, ICHIRO)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80191980

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：アトピー性皮膚炎や高齢者では皮膚バリア機能低下により、難治性の皮膚炎を生じ、患者のQOLを著しく低下させる。本研究ではバリア機能の改善と抗炎症作用を合わせ持つ外用剤の開発を目的とした。まず、我々はコレステロールに注目し、実験系としてオキサゾロンによる遅延型皮膚炎モデルを用いた。結果、コレステロール外用群ではコントロール群に比べて有意に耳介腫脹反応が軽減した。また、コレステロールの外用群では細胞内コルチゾール活性化酵素である11β-HSD1の上昇がみられた。以上の結果より、コレステロールの外用は11β-HSD1の発現増加を介して、表皮の増殖抑制作用、炎症抑制作用をもつのではないかと考えられた。

研究成果の概要(英文)：Changes in the stratum corneum extracellular matrix impair epidermal barrier function and may cause dermatoses in atopic dermatitis patients and elderly people. The aim of this study was to examine the effect of exogenous cholesterol application on skin barrier function and cutaneous inflammation. Hapten-stimulated mice were treated with topical cholesterol. The effect of topical cholesterol application on an oxazolone (OXA)-induced hypersensitivity reaction was evaluated. Topical application of cholesterol efficiently decreased transepidermal water loss in areas of barrier-disrupted skin and ameliorated OXA-induced cutaneous hypersensitivity. These favourable effects may have resulted from sustained expression of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11β-HSD1) in the cholesterol-treated skin. As 11β-HSD1 is known to produce active cortisol, topical cholesterol may attenuate contact hypersensitivity by normalizing secretion of hormonally active cortisol from the skin.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：アトピー性皮膚炎 皮膚バリア コレステロール 脂質 コルチゾール 11β-HSD1 表皮角化細胞 保湿剤

1. 研究開始当初の背景

アトピー性皮膚炎や高齢者では皮膚バリア機能低下により、難治性の皮膚炎を生じ、患者のQOLを著しく低下させるのみでなく、医療費の増大や労働生産性も大きく損なう。現在治療薬として使用されているバリア機能改善剤には抗炎症作用はなく、またステロイド外用薬はその副作用から長期の使用が制限される。

本研究ではこれらの問題を、解決するためにバリア機能の改善と抗炎症作用を合わせ持つ皮膚に優しい安全で有効な外用剤の開発を目的とした。まず、我々はコレステロールに注目した。コレステロールは角質に含まれ、細胞の脂質二重膜の維持に必須な脂質であるばかりか、lipid raftに作用することでIgEや自然免疫を介する免疫応答に關与する免疫シナプスを調節する効果も期待できる脂質である。

2. 研究の目的

本研究ではこれらの問題を、解決するためにバリア機能の改善と抗炎症作用を合わせ持つ皮膚に優しい安全で有効な外用剤の開発を目的とした。

3. 研究の方法

(1) コレステロール外用薬の調整

コレステロールはアセトンに溶解し、最終濃度を0.5% (~0.01 M)と2.5% (~0.05 M)とした。コントロール群にはアセトンを外用した。

(2) オキサゾロンによる遅延型アレルギー反応モデル

アセトン：オリーブ油(1:4)液に溶解した5%オキサゾロンを100ulずつ、剃毛したマウス腹部皮膚に外用し感作した。5日後に1%オキサゾロンを20ulずつ耳介皮膚に外用し惹起した。コレステロ

ールの外用は惹起の15分前に行った。

(3) 統計

統計学的有意性はunpaired t-testあるいはone-way ANOVA と Bonferroni's multiple comparisonにより検証した。P < 0.05 を統計学的有意とした。

4. 研究成果

コレステロールは角質に含まれ、細胞の脂質二重膜の維持に必須な脂質であるばかりか、lipid raftに作用することでIgEや自然免疫を介する免疫応答に關与する免疫シナプスを調節する効果も期待できる脂質である。

我々は、実験系としてオキサゾロンによる遅延型皮膚炎モデルを用いた。結果、コレステロール外用群ではコントロール群に比べて有意に耳介腫脹反応が軽減した。また、コレステロールの外用群では有意な炎症系サイトカインの低下は見られなかったが、細胞内コルチゾール活性化酵素である11 β -HSD1の上昇がみられた。我々は以前に11 β -HSD1は表皮の増殖抑制に關与することを報告している。さらに、11 β -HSD1の遅延型皮膚炎における役割を検討するために、11 β -HSD1ノックアウトマウスを用いて耳介腫脹反応を測定した。結果、ノックアウトマウスではコントロールマウスに比べて有意に耳介腫脹が増幅されることがわかった。また、11 β -HSD1ノックアウトマウス由来の表皮角化細胞は野生型マウス由来にくらべ、ハプテンに対する炎症応答が増加していることがわかった。

以上の結果より、コレステロールの外用は11 β -HSD1の発現増加を介して、表皮の増殖抑制作用、炎症抑制作用をもつのではないかと考えられた。コレステロール軟膏が臨床応用されれば、ステロイド、免疫抑制剤の長期使用に伴う副作用の不安を軽減できるとともに、新たな保湿剤

が提供できる。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 6 件)

11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 specific inhibitor increased dermal collagen content and promotes fibroblast proliferation. Terao M, Tani M, Itoi S, Yoshimura T, Hamasaki T, Murota H, Katayama I PLoS One. 2014 Mar 25;9(3)

Expression profiles of cortisol-inactivating enzyme, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2, in human epidermal tumors and its role in keratinocyte proliferation. Terao M, Itoi S, Murota H, Katayama I Exp Dermatol. 2013 Feb;22(2):98-101.

11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase 1 contributes to the pro-inflammatory response of keratinocytes. Itoi S, Terao M, Murota H, Katayama I Biochem Biophys Res Commun. 2013 Oct 18;440(2):265-70.

IFN- γ or IFN- α Ameliorates Chronic Proliferative Dermatitis by Inducing Expression of Linear Ubiquitin Chain Assembly Complex. Tamiya H, Terao M, Takiuchi T, Nakahara M, Sasaki Y, Katayama I, Yoshikawa H, Iwai K J Immunol. 2014 Apr 15;192(8):3793-804.

Barrier abnormality due to ceramide deficiency leads to psoriasiform inflammation in a mouse model. Nakajima K, Terao M, Takaishi M, Kataoka S, Goto-Inoue N, Setou M, Horie K, Sakamoto F, Ito M,

Azukizawa H, Kitaba S, Murota H, Itami S, Katayama I, Takeda J, Sano S J Invest Dermatol. 2013 Nov;133(11):2555-65.

Topical cholesterol treatment ameliorates hapten-evoked cutaneous hypersensitivity by sustaining expression of 11 β -HSD1 in epidermis. Murota H, Itoi S, Terao M, Matsui S, Kawai H, Satou Y, Suda K, Katayama I Exp Dermatol. 2014 Jan;23(1):68-70.

〔学会発表〕(計 5 件)

Expression profiles of cortisol inactivating enzyme, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 and 2 in human epidermal tumors and its role in keratinocyte proliferation. 1st Dermatoendocrinology Meeting, May 7, 2013 Edinburgh, Scotland Mika Terao, Hiroyuki Murota, Ichiro Katayama 1st Dermatoendocrinology Meeting 2013年5月7日 Edinburgh, Scotland

Topical cholesterol application ameliorates hapten-evoked cutaneous hypersensitivity by sustaining expression of 11 β HSD-1 in epidermis. H Murota, M Terao, S Matsui, H Kawai, Y Satou, K Suda, I Katayama 2013 International Investigative Dermatology Meeting 2013年5月8日 Edinburgh, Scotland

Upregulation of periostin by histamine via ERK1/2 pathway is essential for histamine-induced collagen production in dermal fibroblasts Linli Yang, Hiroyuki Murota, Saki Matsui, Mika Terao, Ichiro Katayama 2013 International Investigative

Dermatology Meeting 2013年5月9日
Edinburgh, Scotland
Oligosaccharide modification by
N-acetylglucosaminyltransferase-V
promotes skin sclerosis by inducing
macrophages to shift toward M2. Mika
Terao, Arisa Kato, Mizuki Yutani,
Hiroyuki Murota, Eiji Miyoshi, Ichiro
Katayama 2013 International
Investigative Dermatology Meeting
2013年5月9日 Edinburgh, Scotland
Topical Vitamin D3 Therapy for
Steroid Resistant Prurigo:
Anti-inflammatory Action or
Neuroprotective Effect Ichiro
Katayama, Mika Terao, Mayuko
Nakano, SJ Bae, Hiroyuki Murota 7th
World Congress on ITCH2013年9月21
日 Boston, USA

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
<http://derma.med.osaka-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

片山一朗 (KATAYAMA ICHIRO)

大阪大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：80191980

(2)研究分担者
()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：