



Effects of dietary restriction on spontaneous dermatitis in NC/Nga mice

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 范, 文英 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1235

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 382号	学位授与年月日	平成14年 3月26日
氏 名	范 文 英		
論文題目	Effects of dietary restriction on spontaneous dermatitis in NC/Nga mice (NC/Nga マウスにおけるヒトアトピー類似皮膚炎におよぼす食餌制限の影響)		

博士(医学) 范 文 英

論文題目

Effects of dietary restriction on spontaneous dermatitis in NC/Nga mice

(NC/Nga マウスにおけるヒトアトピー類似皮膚炎におよぼす食餌制限の影響)

論文の内容の要旨

[はじめに]

動物実験において、栄養不良を伴わない程度の食餌制限 dietary restriction (food restriction, energy restriction と同義使用) は寿命延長効果を持つことが齧歯類のみならず霊長類でも確認されている。Dietary restriction は生体の内分泌、代謝、免疫系に種々の変化をもたらす、自然および薬剤または放射線発癌などの実験モデルに対し発症抑制的に作用する。さらに、自己免疫疾患、薬剤誘発による肺臓および皮膚の炎症モデルにおいても抑制的に作用することが報告されている。

一方、アトピー性皮膚炎は、遺伝的要因に環境要因がトリガーとなり発症する炎症性疾患であるが、本疾患の発症におよぼす dietary restriction の影響についてこれまで確認されていない。近交系 NC/Nga マウスはコンベンショナル(ダニ)環境下で飼育することにより顔、耳、頸、背部などに皮膚炎が自然発症する。さらに免疫学的にもヒトのアトピー性皮膚炎に酷似することから、本マウスはヒトのアトピー性皮膚炎実験モデルとして近年注目されている。

今回、本 NC/Nga マウスに40%の dietary restriction (protein, fat, carbohydrates, vitamins, minerals の全て)を行い、皮膚炎症におよぼす dietary restriction の影響について検討した。

[材料ならびに方法]

6週齢の雄性および雌性 NC/Nga マウスを用いた。自由摂取 ad-libitum (AL) マウスの餌摂取量を定期的に測定し、その60%を dietary restriction (DR) マウスに与えた。餌は維持食である Lab Diet EQ 5L37を使用し、給餌は1日1回とした。水はALおよびDR、いずれのマウスも自由に摂取させた。全てのマウスにダニの存在を確認した上、各々個別のケージで飼育した。

皮膚病変の面積率、炎症強度(紅斑、浮腫丘疹、浸潤出血痂皮をそれぞれ4段階にスコア化、全身各部位の加算により算出)および単位搔痒行動加算時間を定義し、皮膚炎の重症度評価に用いた。

角化および苔癬化、CD4 positive cell、CD8 positive cell、IL-4、IL-5、mast cell、eosinophil など、皮膚組織の病態評価は、観察者の測定誤差を避ける目的で、computer-assisted image analysisを用いて行った。組織標本の光顕像をデジタル化し、視野内の目標物の hue, light and saturation values (HLS) を computer soft 上で自動設定した。この方法により浸潤細胞の数のみならず、免疫組織染色像におけるサイトカインの染色強度も連続変数として表現することが可能となった。

[結果]

雄性および雌性 DR マウスはともに、実験開始後3週まで一過性の体重減少が見られた。しかしながら、その後は dietary restriction を続けているにもかかわらず体重は徐々に増加傾向を示した。

AL マウスにおいては7週齢より皮膚炎が発症しその後加齢とともに増悪した。特に雄性 AL マウスの

皮膚炎が顕著であった。一方、雄性および雌性 DR マウスにおいては皮膚炎が発症しないものが見られ、また発症してもその進行は緩徐であった。15週においては病変の面積率、炎症強度、単位搔痒行動加算時間、血清 IgE はそれぞれ統計学的有意に DR マウスにおいて AL マウスよりも低値を示した。

NC/Nga マウスの皮膚炎は Th2細胞優位の炎症反応であることが明らかにされているが、今回の DR マウスにおいては、組織標本より表皮肥厚および真皮の mast cell 脱顆粒、eosinophils、CD4 positive cell、CD8 positive cell の浸潤、さらに IL-4と IL-5の産生抑制が確認された。

〔結論〕

ヒトアトピー性皮膚炎類似病態マウスにおいて、皮膚組織の炎症細胞浸潤および炎症関連サイトカイン産生の抑制、加えて皮膚炎の発症率および憎悪が、dietary restriction により抑制されることが確認された。

論文審査の結果の要旨

アトピー性皮膚炎はアトピー素因を有する個人に様々な内因性、外因性刺激が加わって発症する慢性湿疹である。強い痒みと発疹の特有の分布が本疾患の臨床的特徴である。アトピー性皮膚炎患者の増加は世界的な傾向であり、本邦では都市部の小児の約20%が患者である。抗ヒスタミン薬の内服、副腎皮質ステロイド薬の外用が治療の中心となるが、多くの患者では難治する。

食事制限はアレルギー疾患を含む様々な疾患の補助療法としておこなわれてきた。また、動物の疾患モデルにおいても食餌制限の効果が明らかになっている。

申請者はアトピー性皮膚炎の動物モデルである NC/Nga マウスにおいて、食餌制限が皮膚炎の発症にどのような影響を及ぼすかを検討した。NC/Nga マウスは通常の飼育下では自然にアトピー性皮膚炎類似の発疹を顔面を中心に生じるが、specific pathogen free (SPF) の環境では発症せず、病因としてダニの関与が想定されている。したがって、NC/Nga マウスをアトピー性皮膚炎研究の対象動物とすることはきわめて適切といえる。

食餌制限には三大栄養素、ビタミンなどすべての栄養要素を制限する dietary restriction と炭水化物、脂肪のみを制限する calory restriction があるが、申請者は前者の制限法を選択した。paired feeding 法により自由に食餌を摂取できる食餌非制限群と自由摂取の60%に制限した群において、体重の変化、発疹の様々なパラメーターを検索し、食餌制限の効果を検討した。ヒトアトピー性皮膚炎における治療効果判定法を勘案すれば、本研究で用いられた方法は適切である。

得られた結果は以下の通りである。すなわち、食餌制限群では非制限群に比べ、

1. 1 週後から体重減少がみられ、実験開始 3 週目ではほぼ横這い状態となった。
2. 発疹の程度が軽くなり、実験開始 5 週以降は有意に低かった。
3. 搔破行動の程度は軽く、搔破回数は実験開始 5 週以降は有意に低かった。
4. 実験開始 9 週目の皮疹の病理組織像では炎症反応、表皮肥厚は有意に軽かった。
5. 実験開始 9 週目の皮疹の免疫染色所見では、浸潤 CD4、CD8細胞ともに有意に数が少なく、また IL-4、IL-5産生も有意に低かった。

これらの所見から、食事制限がアレルギー反応の程度を軽減させ、その結果、搔破が抑制され発疹が軽快すると結論された。アトピー性皮膚炎の補助療法としておこなわれる食事制限については、決まっ

たプロトコルがなく、時として低栄養状態を招き、問題となることがある。本研究はヒトへの治療における指針をうち立てる上で、極めて示唆に富むものである。

以上の申請者の研究内容について審査委員会では以下のような質問および議論があった。

1. 発癌、神経性疾患、自己免疫疾患と食餌制限
2. dietary restriction と calory restriction との発癌、寿命にたいする効果の違い
3. NC/Nga マウスにおける皮膚炎発症の病因、特にアトピー遺伝子、ダニの果たす役割
4. 搔破と皮膚炎の病因と発症時期との関係
5. 日内リズムと皮膚症状の関係
6. 運動と皮膚炎発症の関係
7. 体重変化と皮膚炎発症の関係
8. サイトカインとくに IL-8 と皮膚炎発症の関係
9. SPF マウスと皮膚炎発症マウスの皮膚組織の違い
10. 気道アレルギーの検討

これらの質問に対し、申請者の解答は適切であり、問題点も十分に理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	瀧川雅浩	
	副査	青木伸雄	副査 寺田 護