

2015年1月5日 トピックス第32号にて、三朝温泉水のアトピー性皮膚炎の症状改善効果をご報告いたしました。

本トピックスでは、さらなる研究から得られた結果から、その作用機序を考察していきたいと思えます。

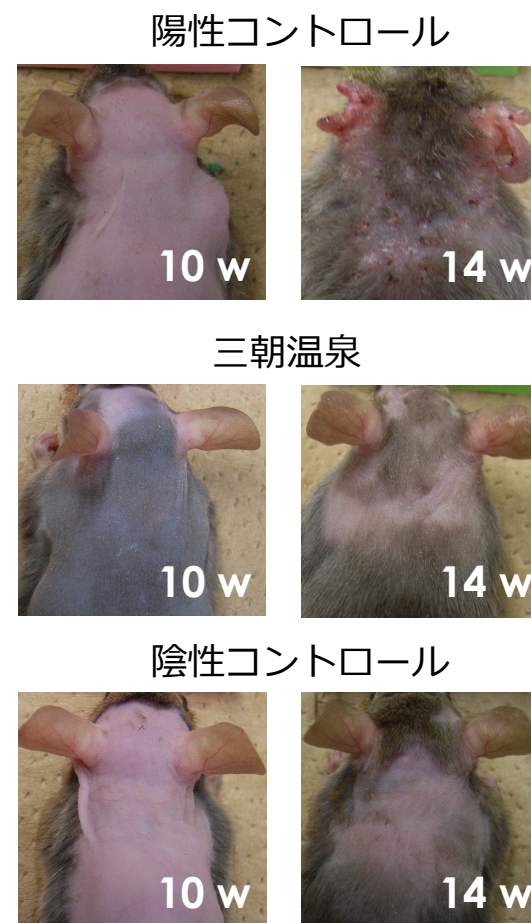
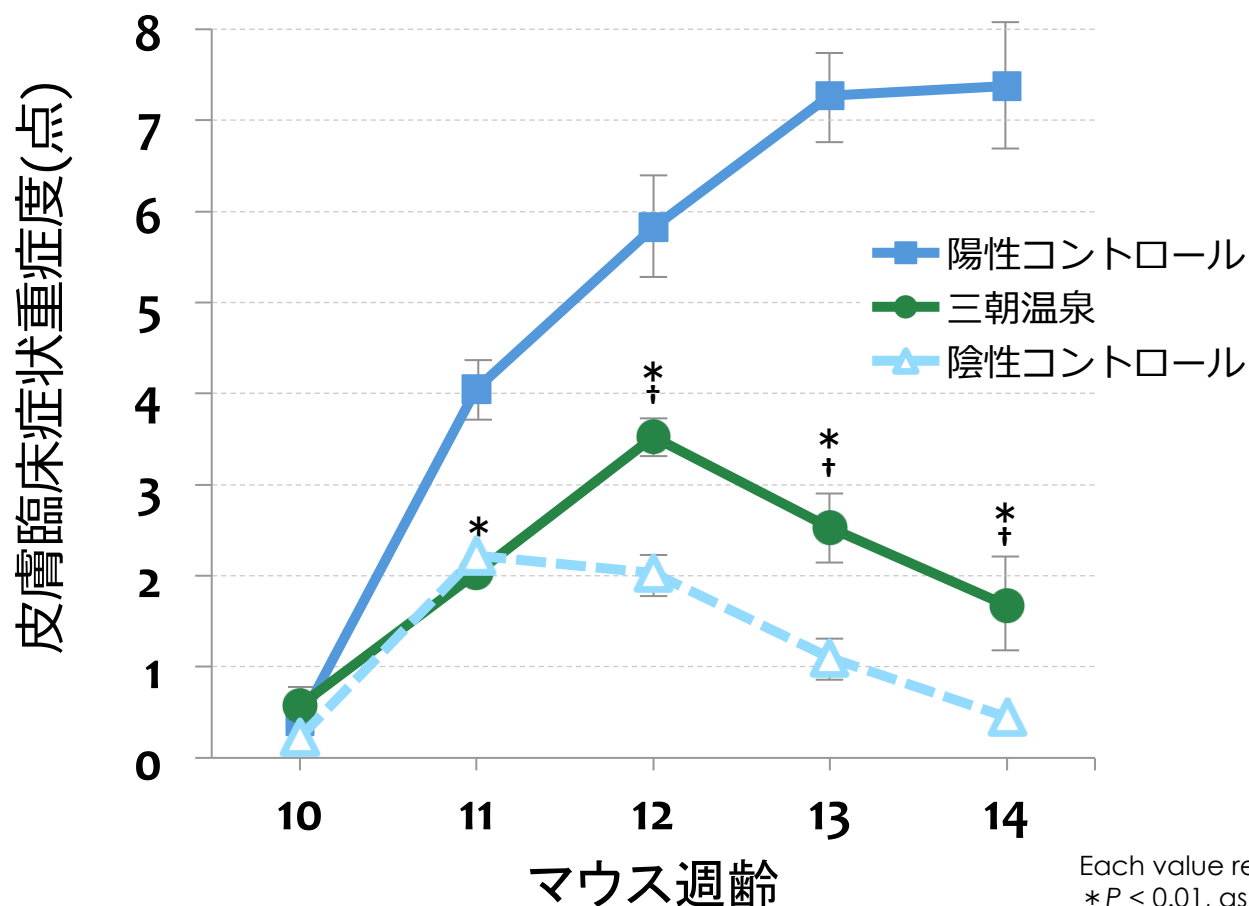
# 三朝温泉水の アトピー性皮膚炎症状改善効果 作用機序の考察

- 辻野久美子<sup>1</sup>、岡崎良<sup>2</sup>、角田正紀<sup>3</sup>、岡本芳晴<sup>1</sup>、北村直樹<sup>1</sup>、  
杉山晶彦<sup>1</sup>、田中あかね<sup>4</sup>、松田浩珍<sup>4</sup>、日笠善朗<sup>1</sup>
1. 鳥取大学農学部獣医学科、2. mion三朝温泉水開発室、  
3. 三朝町役場企画観光課、4. 東京農工大学農学部獣医学科

# 予防効果

三朝温泉水を皮膚炎発症前から皮膚に使用した場合、水道水を使用したとき(陽性コントロール)よりも、有意に皮膚炎の発症を抑えることができました。

## ①皮膚臨床症状重症度の推移

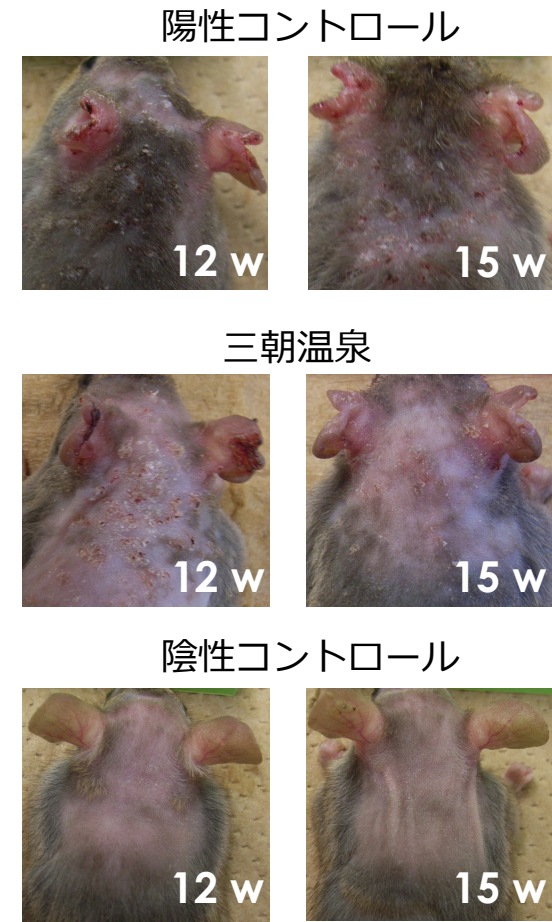
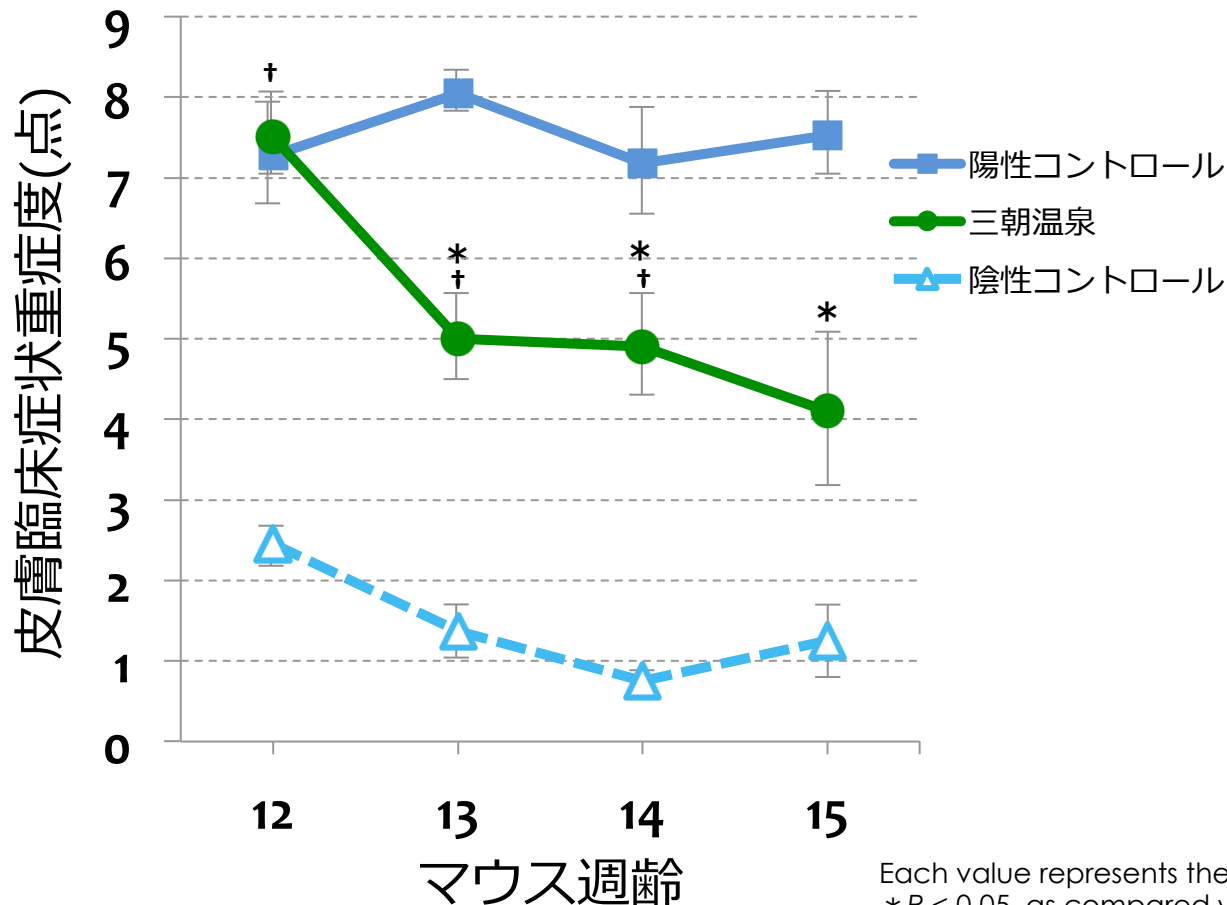


Each value represents the mean  $\pm$  SE of 10 mice in each group  
\*  $P < 0.01$ , as compared with positive controls.  
†  $P < 0.05$ , as compared with negative controls.

# 治療効果

皮膚炎発症後から三朝温泉水を皮膚に使用した場合も、使用開始 1 週間後から、水道水を使用した場合に比べ、有意に皮膚症状が軽減しました。

## ①皮膚臨床症状重症度の推移



Each value represents the mean  $\pm$  SE of 10 mice in each group.  
\*  $P < 0.05$ , as compared with positive controls.  
†  $P < 0.05$ , as compared with negative controls.

# アトピー性皮膚炎の病態

では、三朝温泉水はどのような作用機序で皮膚炎の症状を改善させたのでしょうか？

アトピー性皮膚炎は、主要な2つの機能異常の密接な関わり合いによって引き起こされると考えられています。

- 免疫応答の異常
  - 免疫応答において重要な役割を果たすTh1リンパ球とTh2リンパ球の機能的バランスの破綻
  - バランスがTh2リンパ球に偏り、アレルギー反応を引き起こす
- 皮膚バリア機能の破綻
  - 掻きむしる(激しいかゆみ)、服などでこすれる
  - 皮膚バリアの修復機能に異常がある
  - 細菌毒素(プロテアーゼ)による細胞間基質の溶解

# 皮膚バリア機構

正常な皮膚は、何層にも重なり合った角化細胞が、細胞間基質をセメント代わりにして、レンガの壁のように強固なバリアを形成し、

異物の侵入を防ぐ  
あらゆる刺激から保護する

常在微生物

細胞間基質  
セラミド  
硫酸コレステロール  
遊離脂肪酸  
抗菌ペプチド  
プロテアーゼなど

角化細胞

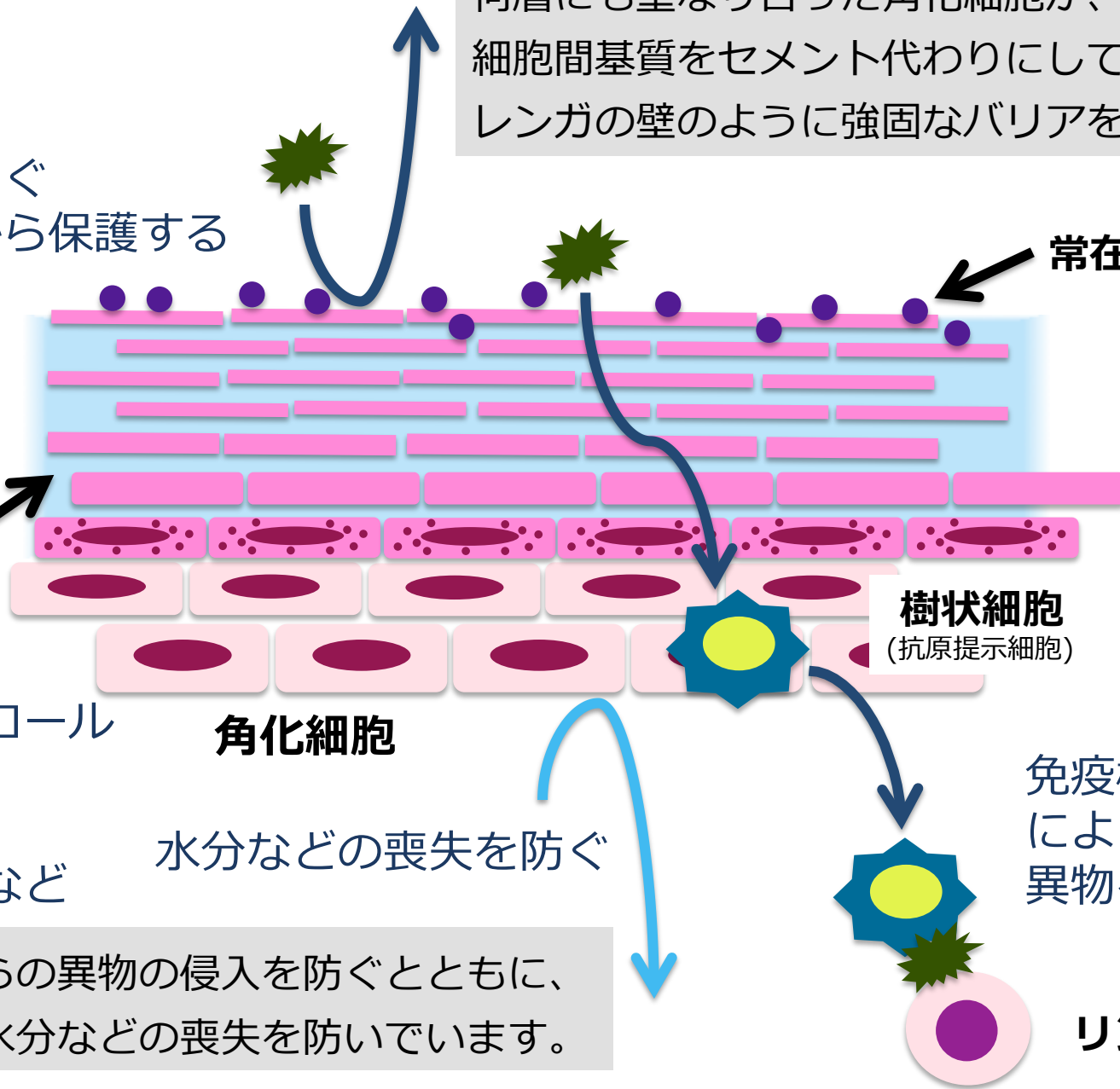
樹状細胞  
(抗原提示細胞)

水分などの喪失を防ぐ

免疫機構  
により  
異物を除去

外部からの異物の侵入を防ぐとともに、  
体内の水分などの喪失を防いでいます。

リンパ球



表皮からの  
水分蒸散量の増加

# アトピー性皮膚炎

皮膚の乾燥

激しい痒み

角質層の崩壊

掻きむしる

常在微生物

細胞間基質の喪失

異物が容易に体内へ侵入

アレルギーによる  
過剰な炎症反応により  
表皮がさらに障害を受ける  
かゆみが強くなる

樹状細胞  
(抗原提示細胞)

アレルギー発症

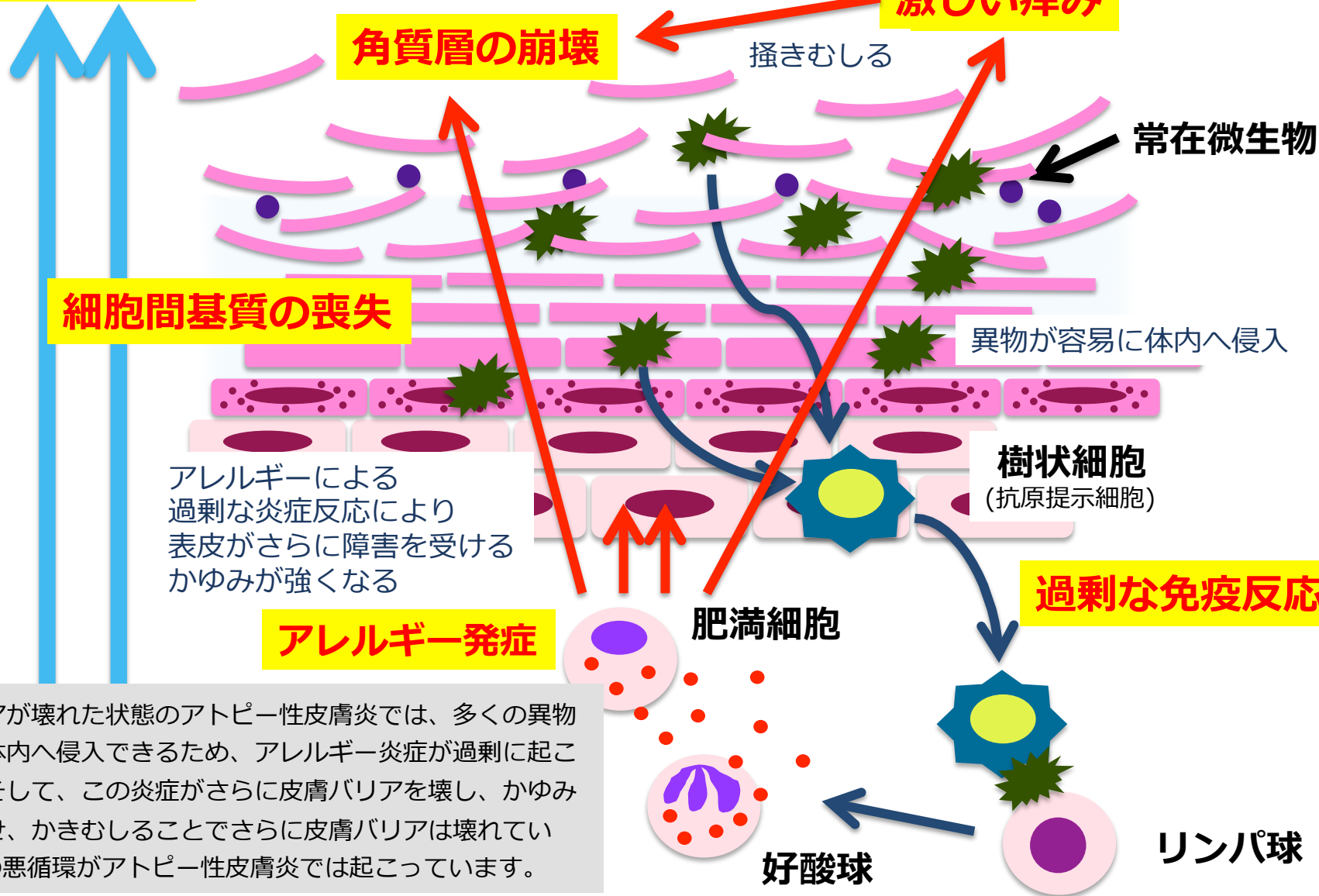
肥満細胞

過剰な免疫反応

皮膚バリアが壊れた状態のアトピー性皮膚炎では、多くの異物が容易に体内へ侵入できるため、アレルギー炎症が過剰に起こります。そして、この炎症がさらに皮膚バリアを壊し、かゆみを誘発させ、かきむしることでさらに皮膚バリアは壊れていく...。この悪循環がアトピー性皮膚炎では起こっています。

好酸球

リンパ球

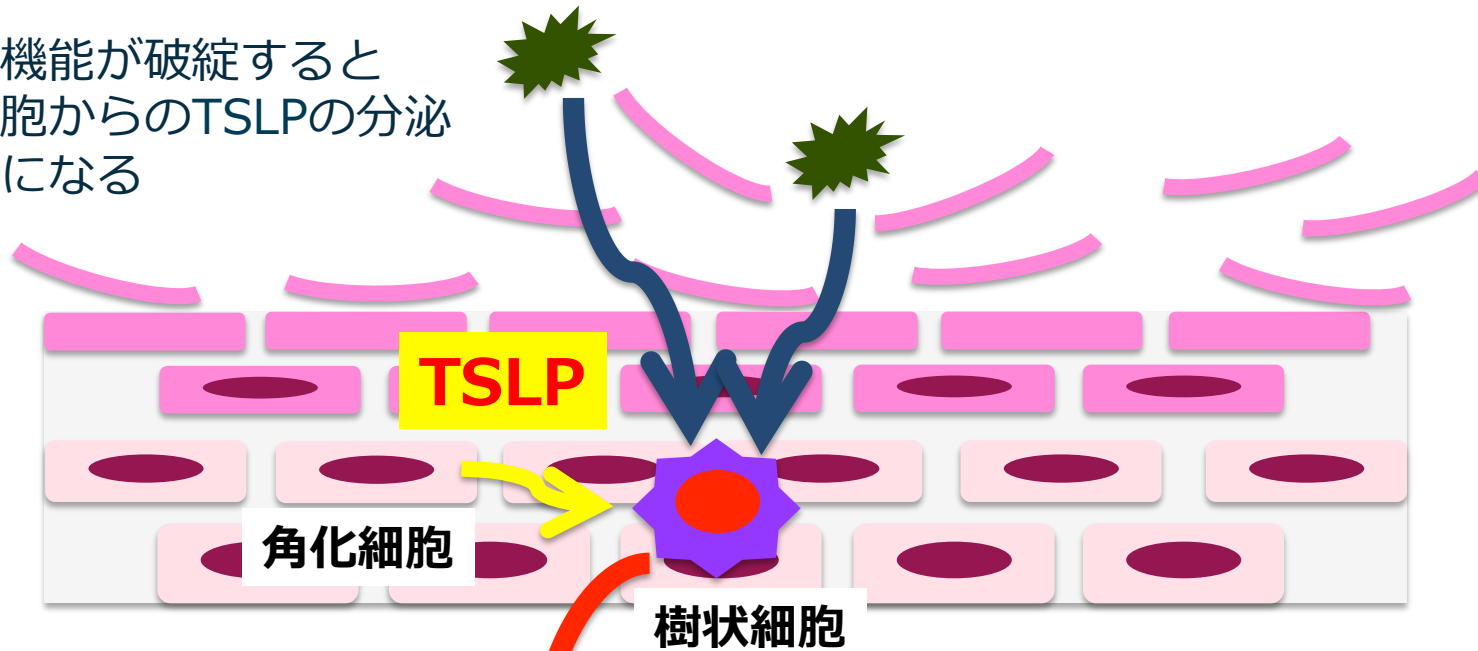


# TSLP (Thymic stromal lymphopoietin)とは

この悪循環が起こる最初のきっかけと、皮膚バリアの破綻とアレルギー性炎症発症との密接な関係は、角化細胞が分泌するTSLPという物質によって説明できます。

角化細胞は、アレルゲンの侵入やバリア損傷などの刺激を受けると、TSLPを分泌します。

バリア機能が破綻すると  
角化細胞からのTSLPの分泌  
が活発になる



免疫反応が過剰になる

樹状細胞の活性化

アレルギーによる炎症がより強くなる

肥満細胞

IgE抗体の産生量増加

TSLPは、アレルギー性炎症を誘導する樹状細胞を活性化させ、アレルギー性皮膚炎発症へと導くことがわかっています。

リンパ球

好酸球

さらに、TSLPは、皮膚の神経に直接作用して、かゆみを誘発することもわかっています。



# 評価項目

- TSLP発現量の測定
  - 表皮におけるTSLPの遺伝子(mRNA)発現量を計測
  - 分泌量はバリア機能の障害の重症度に比例する
- 経表皮水分蒸散量(TEWL)の測定
  - 皮膚から蒸発する水分量を測定
  - バリア機能の指標となる
- 血漿総IgE抗体値の測定
  - アレルギー性炎症の指標となる
  - アトピー性皮膚炎の患者では高い場合が多い

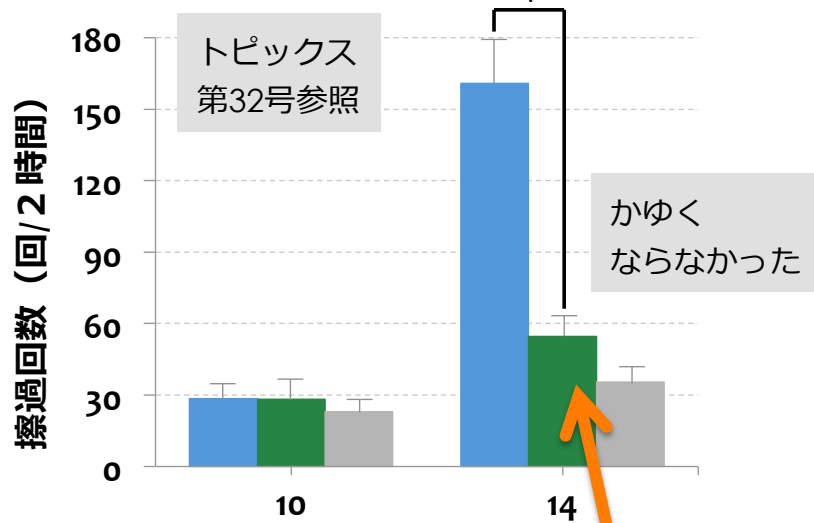
そこで、TSLPの発現量を測定するとともに、皮膚バリア機能とアレルギー炎症の改善状態を把握するため、TEWLおよびIgEの測定を行いました。



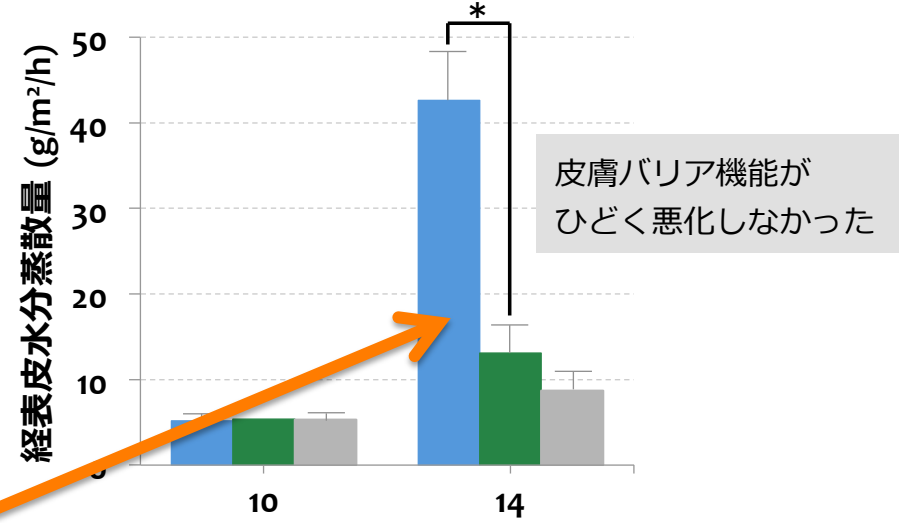
# 予防効果

皮膚炎発症前からの使用で、TSLPの発現が有意に抑えられました。  
それとともに、かゆみ・TEWL・IgEにおいても、その増加を有意に抑えられました。

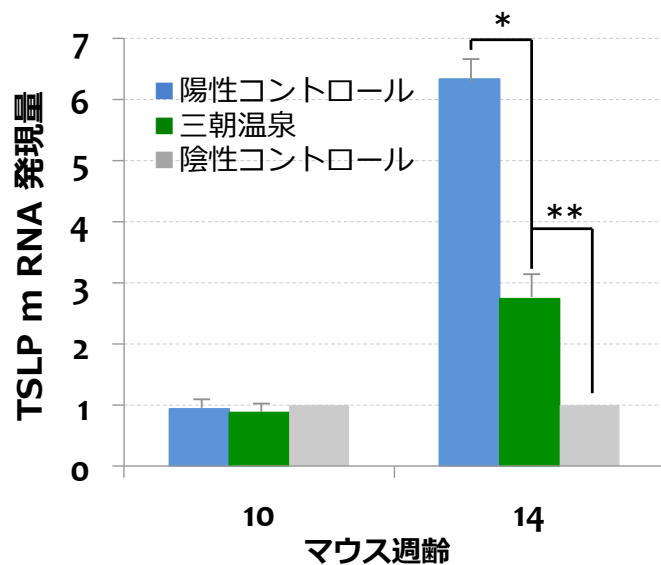
## ② 擦過行動



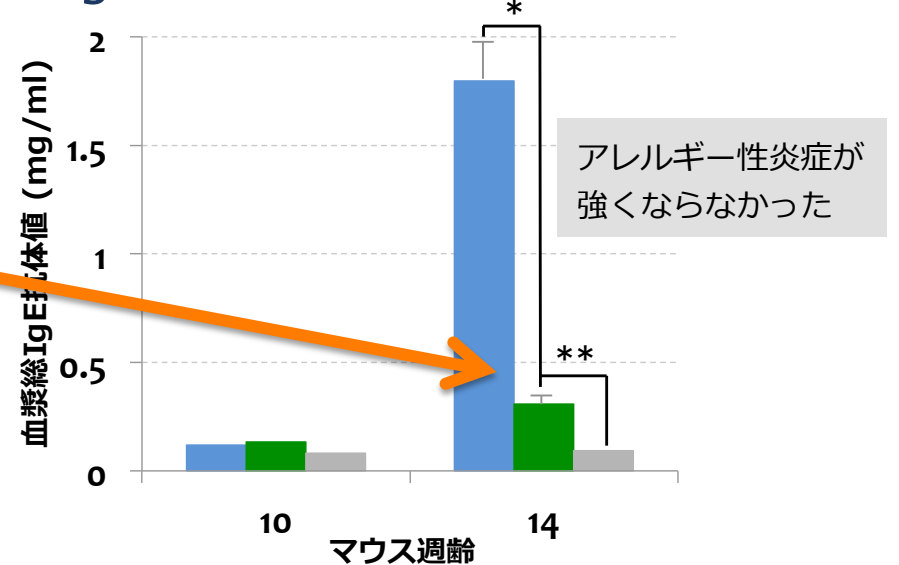
## ③ 経表皮水分蒸散量



## ④ TSLP発現量



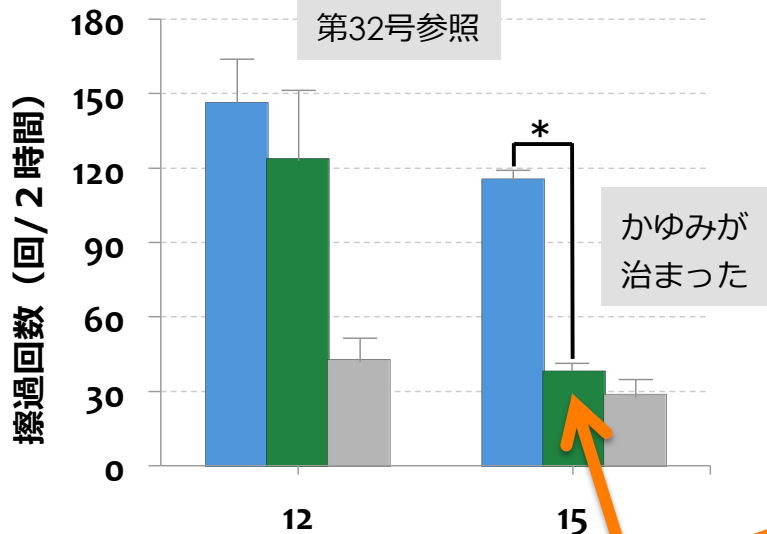
## ⑤ 総IgE抗体値



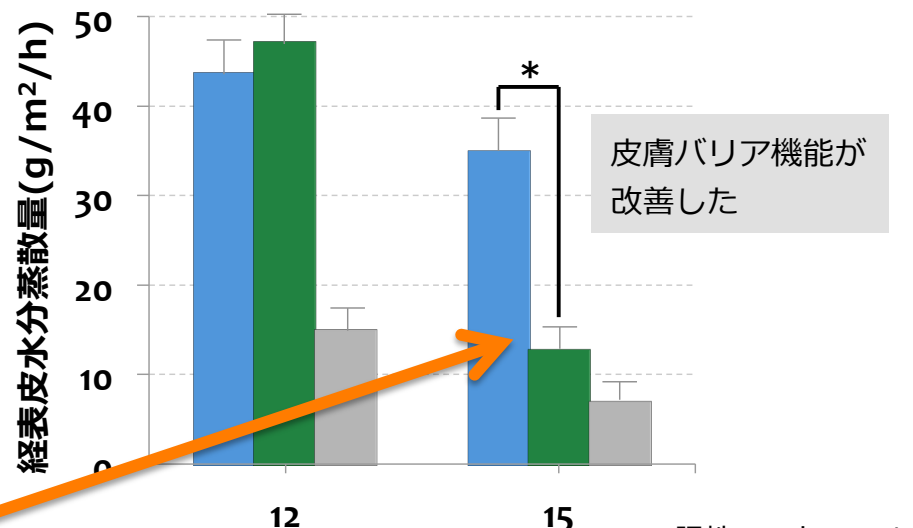
# 治療効果

皮膚炎発症後からの使用においても、高いTSLPの発現を有意に減少させました。  
それとともに、強いかゆみ・高いTEWL・高いIgEを有意に減少させました。

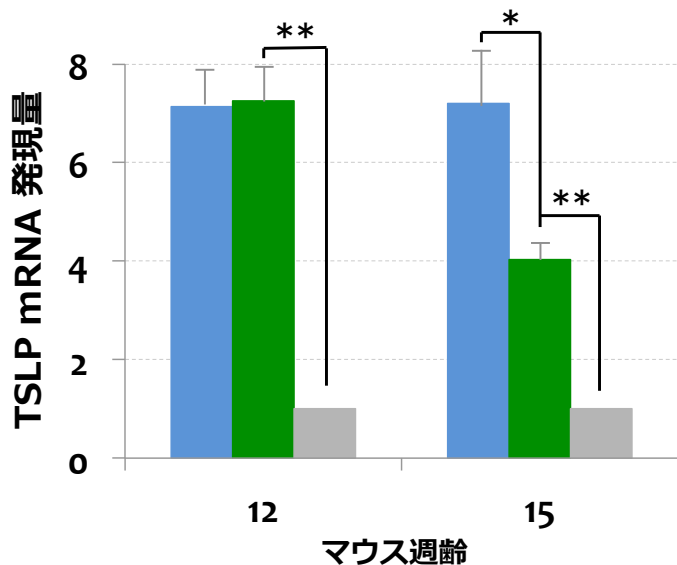
## ② 擦過行動



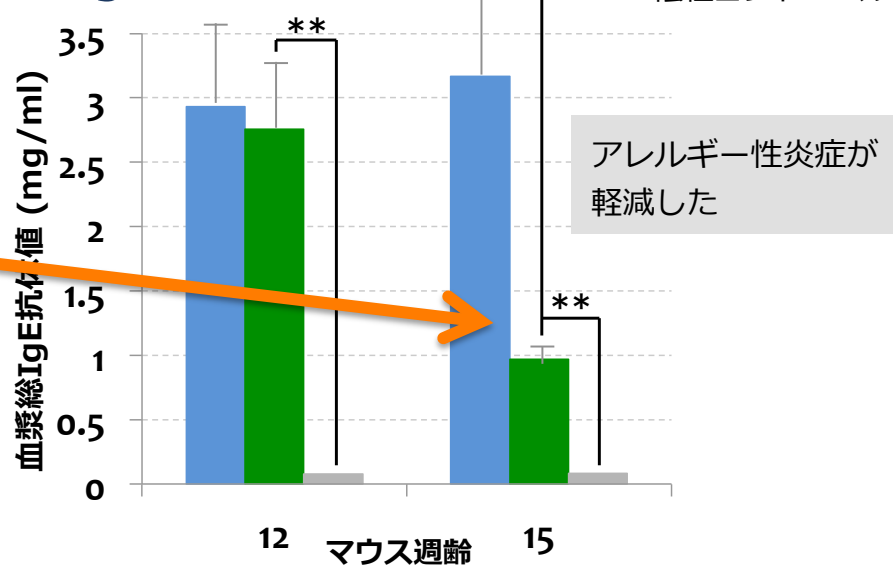
## ③ 経表皮水分蒸散量



## ④ TSLP発現量



## ⑤ 総IgE抗体値



# 考 察

- 三朝温泉水は、NC/Tndマウスのアトピー性皮膚炎の臨床症状を改善させる効果があることがわかった。
- その改善効果は、TSLPの発現を抑えることで、
  - かゆみの抑制
  - アレルギー性炎症の抑制
  - 皮膚バリア機能の改善
- アトピー性皮膚炎に対する補助的療法として、湯治やスキンケア商品の有効性が期待できる

かゆみと炎症を抑えることで、皮膚バリアが改善し、アレルギーの侵入が軽減するため、アレルギー反応が起こりにくくなる…。アトピー性皮膚炎の悪循環を止めることができたものと考えました。

三朝温泉水がどのようにTSLPの発現を抑えたのかについては、さらなる研究が必要です。