



| | |
|--------------|---|
| Title | A Dietary Oxysterol, 7-Ketocholesterol, Exacerbates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Dermatitis in Steatohepatic Mice |
| Author(s) | 嵯峨, 礼美 |
| Citation | 大阪大学, 2025, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/103138 |
| rights | |
| Note | やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。 |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

| | |
|--|--|
| 氏 名 Name | 嵯峨 礼美 |
| 論文題名 Title | A Dietary Oxysterol, 7-Ketocholesterol, Exacerbates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Dermatitis in Steatohepatic Mice (食事性オキシステロールの7-ケトコレステロールは脂肪肝炎マウスにおけるイミキモド誘導性乾癬様皮膚炎を悪化させる) |
| <p>論文内容の要旨</p> <p>〔目的(Objective)〕</p> <p>乾癬は表皮細胞の過剰増殖を特徴とする慢性炎症性皮膚疾患であり、心血管疾患、脂肪性肝疾患などの生活習慣病と相互に関連している。重症乾癬患者では軽症乾癬患者に比べ、20歳代の若い世代で約4倍も心筋梗塞リスクが高いことが報告されている。また、乾癬患者において、非乾癬患者に比べ、脂肪性肝疾患の発生率の増加が観察されている。乾癬、心血管疾患、脂肪性肝疾患など慢性炎症性疾患の根底にあるメカニズムは、TNF-α、IL-17、IL-23などのT細胞を活性化する炎症性サイトカインの関与が明らかになっている。しかし、乾癬、心血管疾患、脂肪性肝疾患の間で作用する要因、特に食事関連因子は十分に調査されていない。</p> <p>外因性酸化コレステロールは、食事中的コレステロールの自然酸化を介して、またはコレステロール含有食品を調理することによって生成される。外因性酸化コレステロールの1つである7-ケトコレステロール(7KC)は、バターやハム、ソーセージなどの加工肉、酸化した食品に比較的多く含まれている。血清中の7KCは濃度が高くなるにつれ、虚血性心疾患の発症率が高くなると報告されており、心血管疾患と7KCとの関連が示唆されている。また、我々は以前の研究で、0.01%程度の7KCを含んだ食餌を与えた肥満マウス(ob/obマウス)において、肝臓の脂肪蓄積と炎症が加速することを示した。そこで本研究では、7KCを含む高脂肪食が、野生型マウスにおいて脂肪肝炎を促進させ、乾癬様皮膚炎を悪化させるかどうかを検討することを目的とした。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>乾癬様皮膚炎の誘導は、イミキモド(IMQ)を皮膚に塗布するモデルを用いた。8週齢のC57Bl/6マウスに、Cont群として脂肪肝炎食である高脂肪/胆汁酸食(NASH食)、7KC群として、0.0125% 7KCが含まれたNASH食を3週間与えた(乾癬誘導前(Day0))。その後、各食事を与えた状態で5% IMQクリームを耳介に12.5 mg、背部皮膚に62.5 mg 4日間塗布し、乾癬様皮膚炎を誘導した(Day4)。Vehicle群として親水クリームを同様に塗布した。</p> <p>最初に、7KC含有の食餌により脂肪肝炎が悪化するかどうかを調べるために、乾癬誘導前(Day0)の肝臓において組織化学的解析(HE染色、オイルレッドO染色、F4/80免疫染色)を行った。その結果、7KC群においてCont群に比べ、炎症細胞浸潤、脂肪滴、マクロファージが増加した。また、LC/MS-MSを用いて血清中の7KC濃度を測定したところ、7KC群の血清7KC濃度は、Cont群と比較して有意に増加した(15.5\pm4.1ng/μL vs. 35.8\pm9.2ng/μL, p<0.001)。7KCにより炎症が惹起されているかどうか調べるために、血清中のTNF-αを測定した結果、7KC群においてCont群に比べ、血清TNF-αが有意に増加した。また、肝臓の<i>I11b</i>、<i>Tnfa</i>、<i>Tgfb</i>、<i>I16</i>のmRNA発現をqPCRにて測定したところ、7KC群においてCont群に比べ、<i>I11b</i>、<i>Tnfa</i>、<i>Tgfb</i> mRNA発現が有意に増加した。肝臓のRNA-Seq解析の結果では、7KC群でCont群に比べ、TNF signaling pathway、JAK-STAT signaling pathway、Th17 cell differentiationが顕著に上方制御された。これらの結果より、7KCにより脂肪肝炎が促進することが示唆された。</p> <p>次に、7KC含有の食餌により脂肪肝炎が促進しているマウスの皮膚にIMQを塗布し、乾癬様皮膚炎に与える影響を調べた。IMQ塗布期間中の乾癬重症度指数(PASI Score)及び耳介厚を測定した結果、乾癬誘導4日後(Day4)のPASI Scoreは、7KCが含まれたNASH食を与えたIMQ群(7KC-IMQ群)で、NASH食を与えたIMQ群(Cont-IMQ群)と比較して有意に高かった(9.14\pm0.75 vs. 5.17\pm1.17, p<0.0001)。PASI Scoreと一致して、Day4の7KC-IMQ群の耳介厚は、Cont-IMQ群よりも有意に厚かった(0.029\pm0.016mm vs. 0.048\pm0.017mm, p<0.001)。また、Day4の耳介及び背部皮膚の組織化学的解析では、両方とも7KC-IMQ群において、Cont-IMQ群に比べ、表皮が有意に肥厚していた。7KC-IMQ群の表皮において細胞増殖が増加しているかどうかを調べるために、EdU増殖アッセイを行った。その結果、Day4の7KC-IMQ群の背部皮膚においてCont-IMQ群に比べ、有意にEdU陽性細胞数が増加し、7KCが背側病変の基底層の増殖を促進することが示唆された。7KCによる脂肪肝炎の増悪を介して乾癬様皮膚炎が促進している可能性が示唆されたため、そのメカニズムの解析のために、乾癬誘導1日後(Day1)における背部皮膚のRNA-Seq解析を行った。その結果、7KC-IMQ群においてCont-IMQ群に比べ、IL-17 signaling pathway、Th17 cell differentiation、TNF signaling pathway、JAK-STAT signaling pathwayが上方制御されていた。また、Day1における背部皮膚の乾癬関連炎症性サイトカインのmRNA発現をqPCRにて解析した結果、RNA-Seq解析の結果と同様に、<i>Tnfa</i>、<i>I16</i>、<i>I11b</i>、<i>I112b</i>、<i>I123a</i>、<i>I117a</i>、<i>I122</i>、<i>Cc12</i>、<i>Krt17</i>が7KC-IMQ群においてCont-IMQ群に比べ有意に増加した。これらの皮膚の結果及び、Day0において肝臓と血清中のTNF-αが7KCにより上昇している結果から、7KCが肝臓の炎症を惹起し、肝臓からTNF-αが分泌され、皮膚のIL-17 signaling pathwayなどを促進し、乾癬関連炎症性サイトカインが分泌され、乾癬様皮膚炎を悪化させた可能性が示唆された。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>食餌に含まれる7KCは野生型マウスの脂肪肝炎の促進を促し、脂肪肝炎が促進したマウスにおいてIMQ誘導性乾癬様皮膚炎を悪化させた。これらの知見は、酸化コレステロールを含む食品の摂取を控えるなどの栄養指導を介して、脂肪肝炎および乾癬を改善するための新しい戦略を提案できる。</p> | |

論文審査の結果の要旨及び担当者

| | | | |
|--|-----|--------|--------|
| (申請者氏名) | | 嵯峨 礼美 | |
| 論文審査担当者 | (職) | 氏 名 | |
| | 主 査 | 大阪大学教授 | 坂田 泰史 |
| | 副 査 | 大阪大学教授 | 山本 浩一 |
| | 副 査 | 大阪大学教授 | 下町 行一郎 |
| 論文審査の結果の要旨 | | | |
| <p>乾癬患者では非乾癬患者に比べ、脂肪性肝疾患の発生率の増加が観察されている。外因性酸化コレステロールの 1 つである 7-ケトコレステロール (7KC) は、加工肉や酸化した食品に比較的多く含まれるが、以前の研究では、7KC を添加した餌を与えた肥満モデルマウスにおいて、肝臓の脂質蓄積と炎症が加速することを報告した。本研究では、7KC を添加した脂肪肝炎食を与えたマウスにおいて、イミキモド誘導性乾癬様皮膚炎が悪化するかを解析した。7KC 添加脂肪肝炎食を投与したマウスでは、7KC を添加しない場合に比べて、血清中の炎症性サイトカインの増加、並びに、肝臓の脂肪蓄積、炎症の増加を見出した。7KC の添加により脂肪肝炎がより強く惹起されているマウスに対して、皮膚へのイミキモド塗布による乾癬様皮膚炎を誘導したところ、皮膚において炎症性サイトカインの増加、皮膚表皮の細胞増殖の促進を伴った乾癬様皮膚炎の悪化を見出した。本研究は食事内容の変化による脂肪肝炎が乾癬を悪化させている可能性を示唆している。以上のことから、本論文は学位の授与に値すると思われる。</p> | | | |