The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Prevention and Regression of Atopic Dermatitis by Ointment Containing NF-kB Decoy Oligodeoxynucleotides in NC/Nga Atopic Mouse Model
Author(s)	中邨, 弘重
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43822
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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

【6】

氏　　名	中　邨　弘　重（なか　むら　ひろ　しげ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　17242　号
学位授与年月日	平成14年6月28日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科先端応用医学専攻
学　位　論　文　名	Prevention and Regression of Atopic Dermatitis by Ointment Containing NF-kB Decoy Oligodeoxynucleotides in NC/Nga Atopic Mouse Model **(NF-kB デコイ含有軟膏によるアトピー自然発症モデルマウスの皮膚症状に対する予防と治療)**
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　金田　安史 （副査） 教　授　吉川　邦彦　　教　授　荻原　俊男

論　文　内　容　の　要　旨

〔目的〕

転写因子を生体内で直接制御できる二重鎖核酸化合物であるデコイを用いて、炎症性サイトカインなどの発現調節に必須なNF-kBを抑制することによって、アトピー性皮膚炎の治療効果を検討する。

〔方法〕

アトピー自然発症モデルマウスであるNC/Nga雄マウスを4週令にてSLCより購入し、コンベンショナル飼育した。無菌環境下では発症しないが、通常環境下で8週令を境に頭頸部に発症し、次第に耳や背部など全身に拡大していき、17週令でプラトーに達する。

まず、ワセリンを基剤とした軟膏で皮膚へ投与が可能であるかをFITCでラベルしたオリゴを用いて行った。NF-kBデコイ投与（1.6%NF-kBデコイ含有軟膏）群、スクランブルデコイ投与（1.6%）群、基剤投与群、無投与群の4群に分類した。予防効果をみるため、軽度のアトピーを発症した12週令のNCマウスに対し、20週令まで2週に1回のペースで計8回連続投与した。さらに治療効果をみるため、重度のアトピーを発症した29週令のNCマウスに対し、30週令まで1回のみ単独投与した。

それぞれ臨床症状スコア、HE染色にてアトピー病変組織につき比較検討した。またトルイジンブルー染色にて肥満細胞数を比較検討した。さらにTUNEL染色にてアポトーシスを評価した。さらに肥満細胞に特異的なc-kit染色とTUNEL染色の2重染色により、アポトーシス細胞の同定を行った。最後にNF-kBに依存的なICAM-1発現を確認するため、抗ICAM-1モノクローナル抗体染色を比較検討した。

〔成績〕

FITCでラベルしたオリゴは、軟膏塗布により主として毛を介して真皮内細胞の核内に導入可能であることが明らかになった。コントロール群が未治癒なのに対しNF-kBデコイ投与群のみ肉眼的アトピー症状の改善と表皮肥厚や過角化の著明な改善をみた。また真皮内の肥満細胞数が著明に減少していた（$p<0.01$）。また、体部前半のみへのNF-kBデコイ塗布により、後半部より前半部の症状が改善しており、局所的で特異的なNF-kBデコイの抑制効果が

見られた。

NF-kB デコイ投与群のみ TUNEL 陽性細胞を多数認めた。c-kit 染色と TUNEL 染色の２重染色により、NF-kB デコイ投与後わずかに残存した肥満細胞が、真皮浅層に存在するアポトーシス細胞群の中に見いだされ、アポトーシス細胞が肥満細胞であると同定された。

最後に抗 ICAM-1 抗体染色により、NF-kB デコイ投与群のみ NF-kB に依存的な ICAM-1 発現の減少を確認した。

〔総括〕

アトピー性皮膚炎の成因はタイプ２優位な helper T 細胞の真皮内浸潤増加と、IgE を介した肥満細胞の脱顆粒と考えられており、肥満細胞のアポトーシスが NF-kB デコイによるアトピー治療に寄与していると思われた。従って NF-kB デコイ含有軟膏はアトピー性皮膚炎の治療に有用と思われる。

論文審査の結果の要旨

全世界で近年アトピー性皮膚炎患者が増加の一途を辿り、その治療においてステロイドが頻用され、その副作用が深刻な問題となっている。ステロイド軟膏の局所的な副作用としては主に１．皮膚萎縮、２．ステロイド痤瘡、３．毛細血管拡張、４．多毛、５．酒渣様皮膚炎、６．ステロイド紫斑、７．易感染症などが挙げられる。また全身性副作用はステロイドを長期内服するか、strongest クラスのステロイド軟膏を２週間以上全身に投与したときに起きるとされ、主なところでは１．副腎機能不全、２．消化管潰瘍、３．骨粗鬆症、４．鬱病などの精神症状、５．易感染症などが挙げられる。とくに小児医療においては、１．成長障害、２．副腎機能不全、３．易感染症、４．色素脱失、５．集中力低下による学習障害などが、さらに深刻な問題となっている。

デコイ（２重鎖アンチセンス）は細胞核内で２週間以上存続し、血中に入ると数時間以内に分解され、局所投与に非常に適した治療方法である。NF-kB デコイ軟膏はステロイドのような副作用を有しないことが充分予想されるため、安全性の高いアトピー治療薬になるものと期待される。

今回私は、世界に先駆けて独自に開発した NF-kB デコイ軟膏を、日本で独自に研究開発されたアトピー自然発症モデル（NC/Nga マウス）に塗布することによって、アトピー病変の著明な予防効果と治療効果がともに得られた。

この研究成果はアトピー治療の持つ数多くの問題点を一挙解決する break-through であり、重篤な難治性アトピーの有効治療に向けて大きく道が開かれたので、学位の授与に値すると考えられる。