

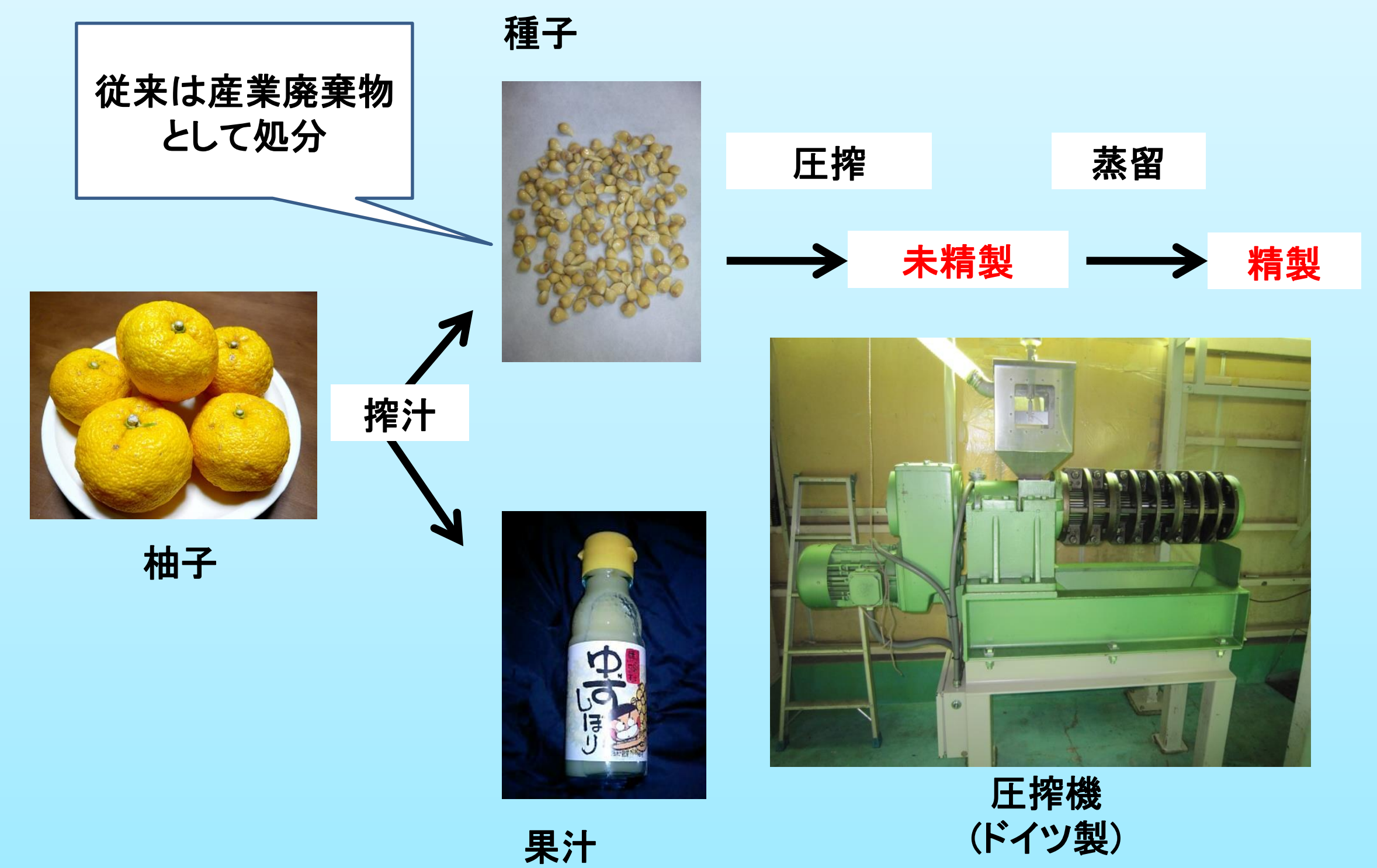
# ユズ種子オイルの抗アレルギー性皮膚炎に対する基礎的研究

山脇京子, 寺下憲一郎, 青木早苗, 高橋永子, 溝淵俊二,  
高知大学教育研究部医療学系看護学部門

## はじめに

アレルギー性皮膚炎(atopic dermatitis; AD)は痒みを伴う湿疹性変化を病変とし、長期にわたり寛解と増悪を繰り返す皮膚の炎症性疾患である。ADが、患者のQOLに強く影響をあたえることは広く知られている。ADの局所療法としては、ステロイド軟膏、免疫抑制効果を有するタクロリムス軟膏塗布が行われているが、どの薬剤にも副作用があるため、長期間の使用は難しい。今回、我々はユズ種子から抽出したオイルに対し抗アレルギー効果を検討し、ADに対する塗布剤としての可能性について研究を行った。

## ユズ種子オイルの製造過程



## 研究方法

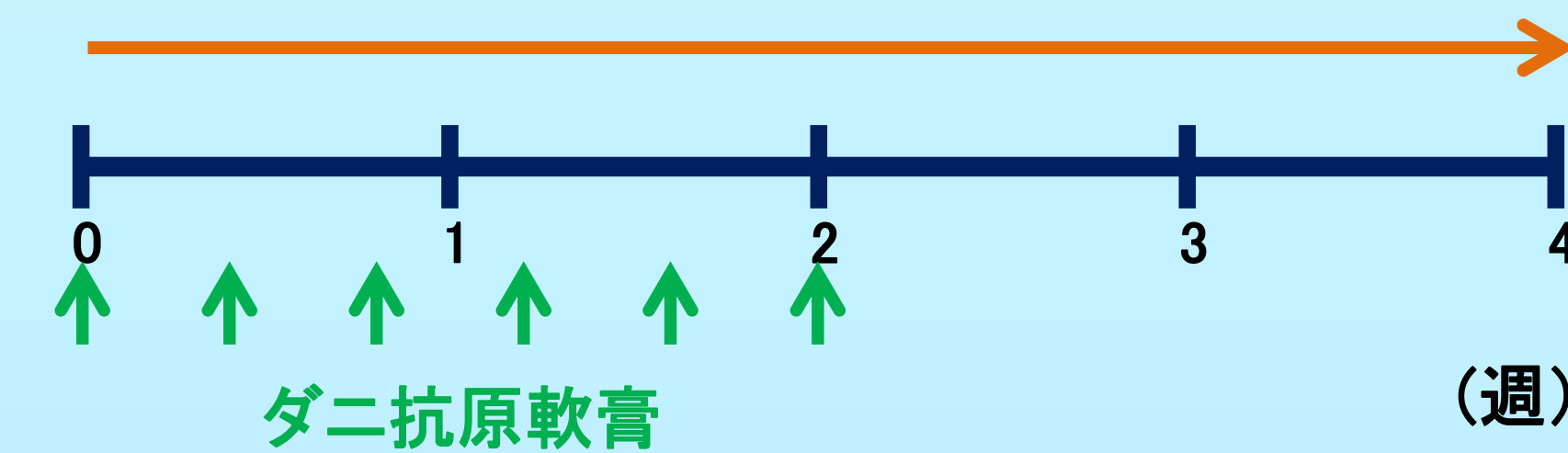
### 試験管内試験:

- ・P815細胞(マウス肥満細胞株)  $2 \times 10^6$  cells/200  $\mu$ l に対し2.5  $\mu$ lのユズ種子オイルを添加し、5% CO<sub>2</sub>、37°C条件下で3、6、16時間共培養を行った。
- ・共培養終了15分前に、終濃度10  $\mu$ MのA23187で刺激を行い、刺激後15分間のヒスタミン放出量をELISA法で測定した。

### 動物実験:

NC/Ngaマウス:ヒトのアレルギー性皮膚炎に類似した皮膚症状を自然発症するモデル動物である。

ユズ種子オイル



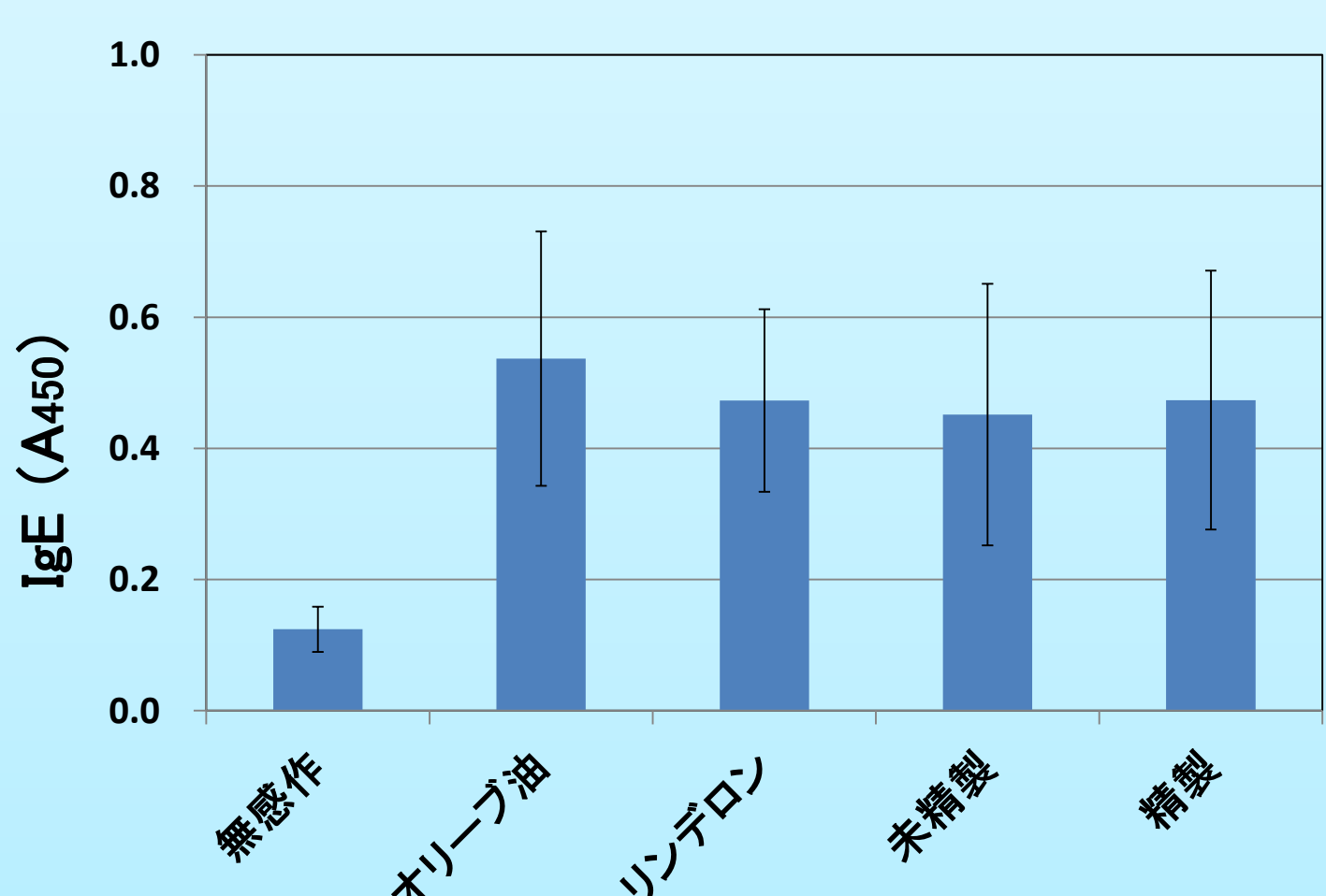
### 【アレルギー性皮膚炎の誘発】

- ・抗原:ダニ抗原軟膏(Biostir AD)で感作。
- ・ダニ抗原軟膏100 mgを耳介と背部に均一に塗布し皮膚炎を発症させた。
- ・塗布は2週間に6回行った。

### 【ユズ種子オイルの塗布】

- ・ダニ軟膏による惹起と同時にユズ種子オイルをマウスの耳介と背部に4週間塗布した。
- ・ユズ種子オイルは未精製と精製の2種類を用いた。
- ・ダニ軟膏塗布とユズ種子オイルの塗布は、最低8時間の間隔をおいて行った。
- ・ネガティブコントロールにはオリーブ油を用いた。
- ・ポジティブコントロールとして、リンデロン-VG軟膏を用いた。

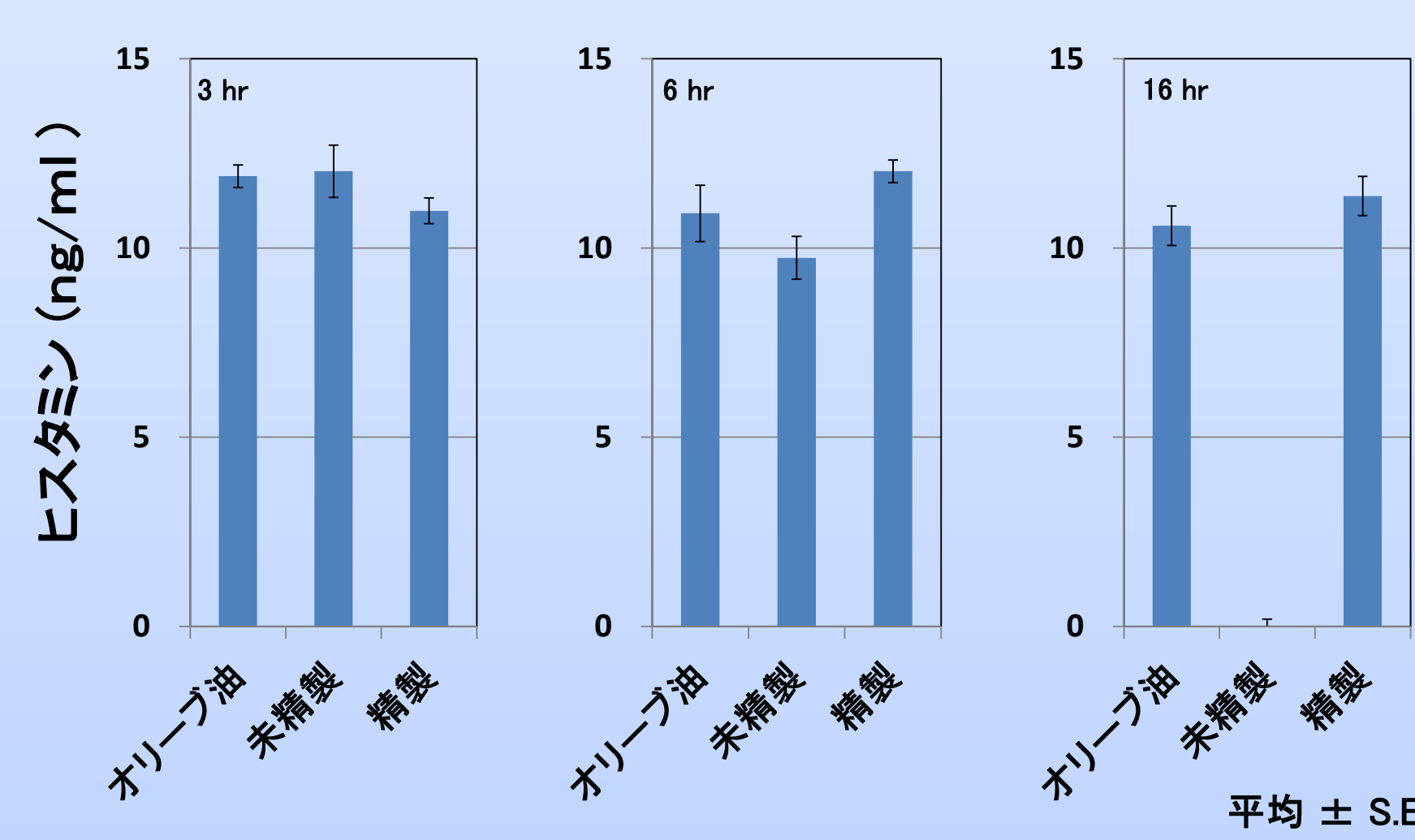
## ユズ種子オイル塗布マウスの血清IgE量



血清のIgE量には、皮膚症状との相関性は認められなかった。つまり、ユズ種子オイルは血清IgEの産生に影響を与えなかった。

## 結果

### P815に対するA23187刺激に伴うヒスタミン放出の阻害効果



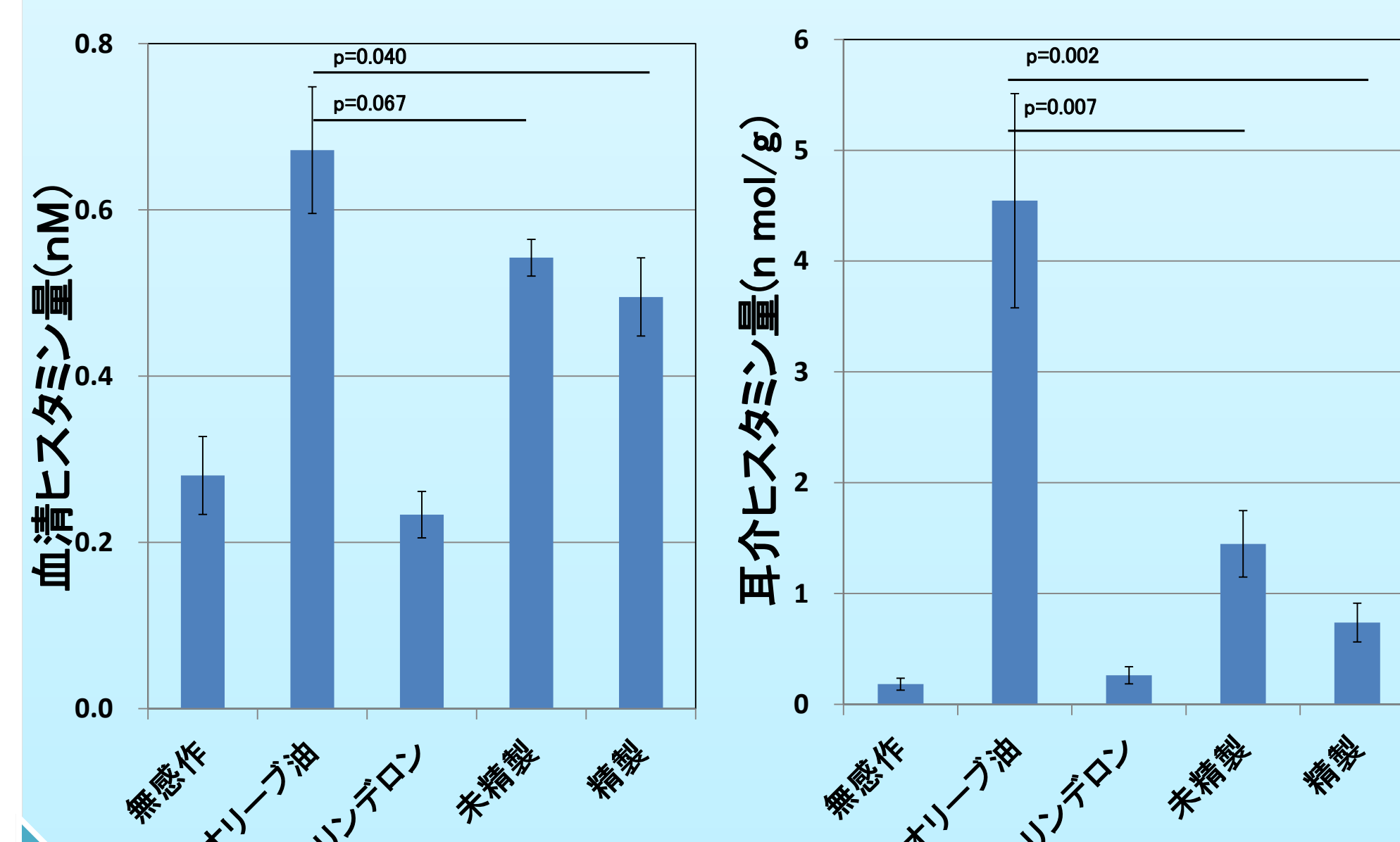
- ・16hrでは、対照群 $10.58 \pm 0.299$  ng/ml、未精製 $0.02 \pm 0.172$  ng/ml、精製 $11.4 \pm 0.290$  ng/mlで、未精製に顕著なヒスタミン放出阻害効果があった。
- ・ユズ種子オイルは、かゆみの原因となるヒスタミンの放出阻害、つまりアレルギー性皮膚炎の患部のかゆみを軽減する可能性がある。

### ユズ種子オイル塗布マウスの皮膚所見



- ・感作後4週間。
- ・ダニ抗原を局所に塗布することによりアレルギー性皮膚炎が誘発され、耳介と背部では浮腫と出血、表皮剥離、掻破痕、皮膚の乾燥が見られた。
- ・これらの所見はユズ種子オイルを塗布したマウスでは著しく軽減された。

### ユズ種子オイル塗布による血清及び耳介のヒスタミン量



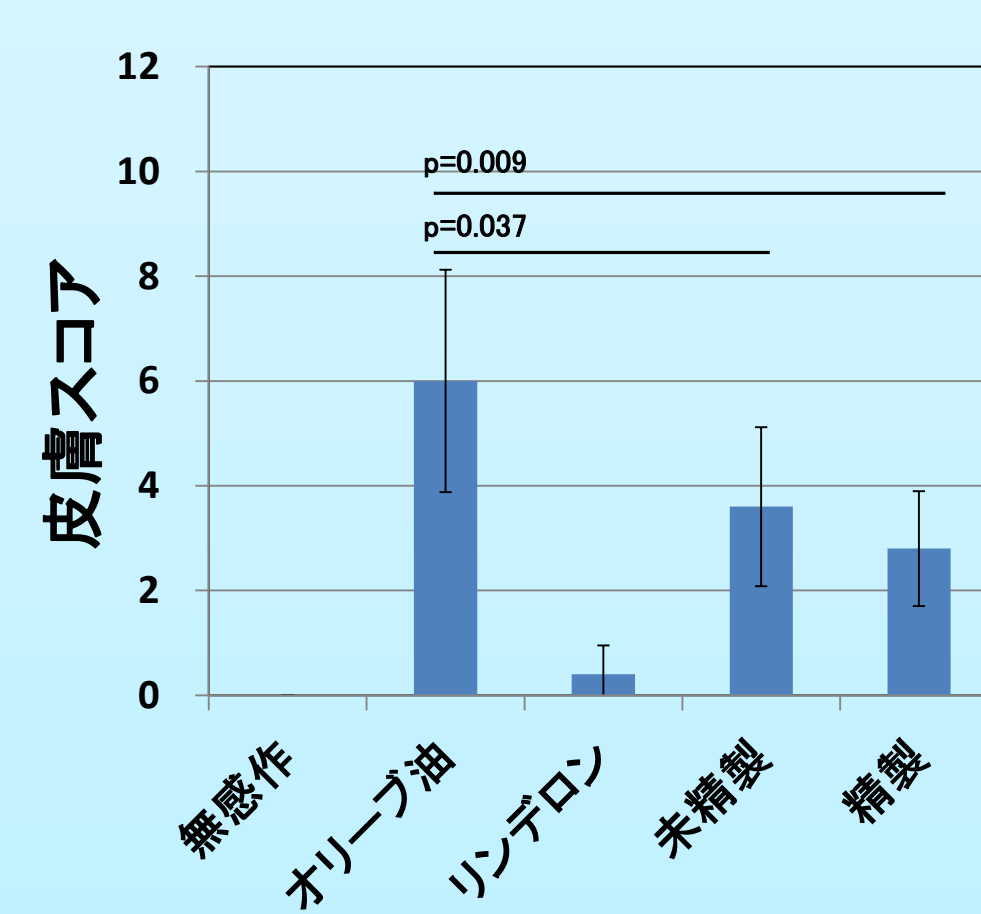
- ・感作4週間後に、血清と耳介のヒスタミン量をELISA法により測定した。
- ・ユズ種子オイルを塗布すると血清中と耳介のヒスタミン量は未精製、精製ともに著しく抑制された。

## 倫理的配慮

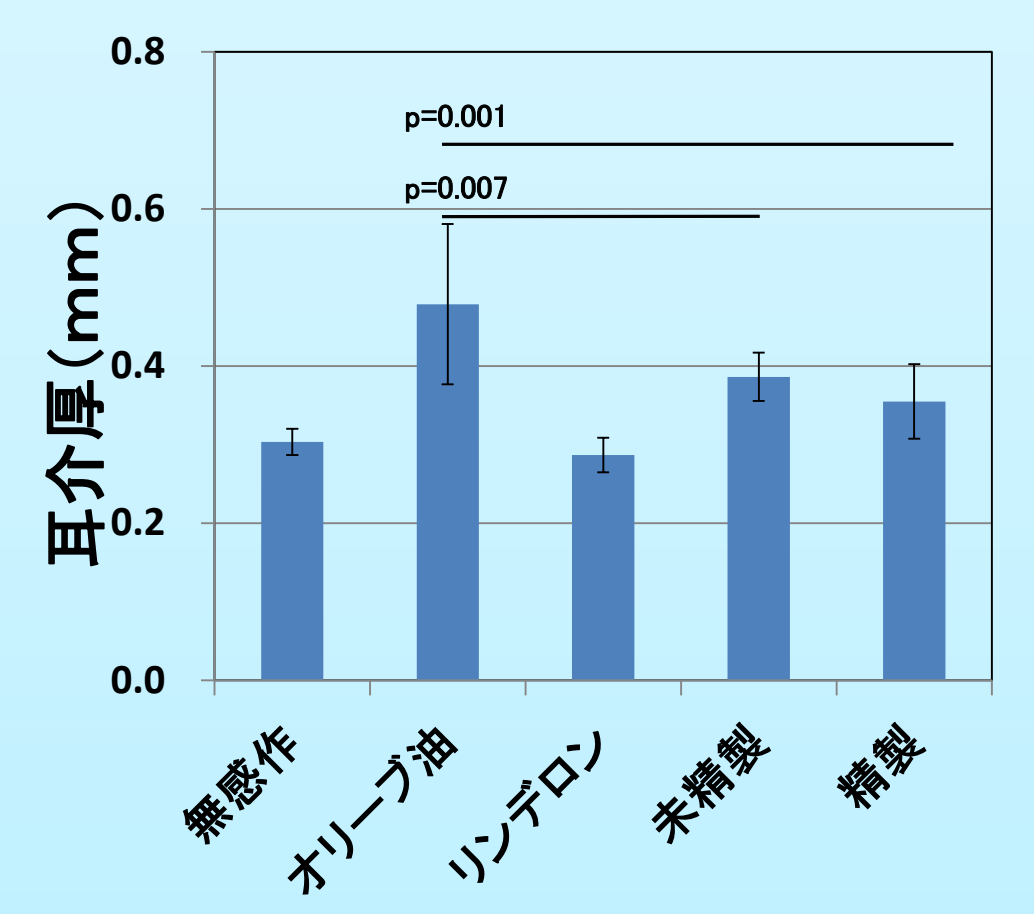
本研究は、高知大学動物実験委員会の承認の後、法律および本学動物実験指針を順守し、動物福祉の観点から適正に行った。

## ユズ種子オイル塗布の効果

### 皮膚炎スコア



### 耳介の厚み

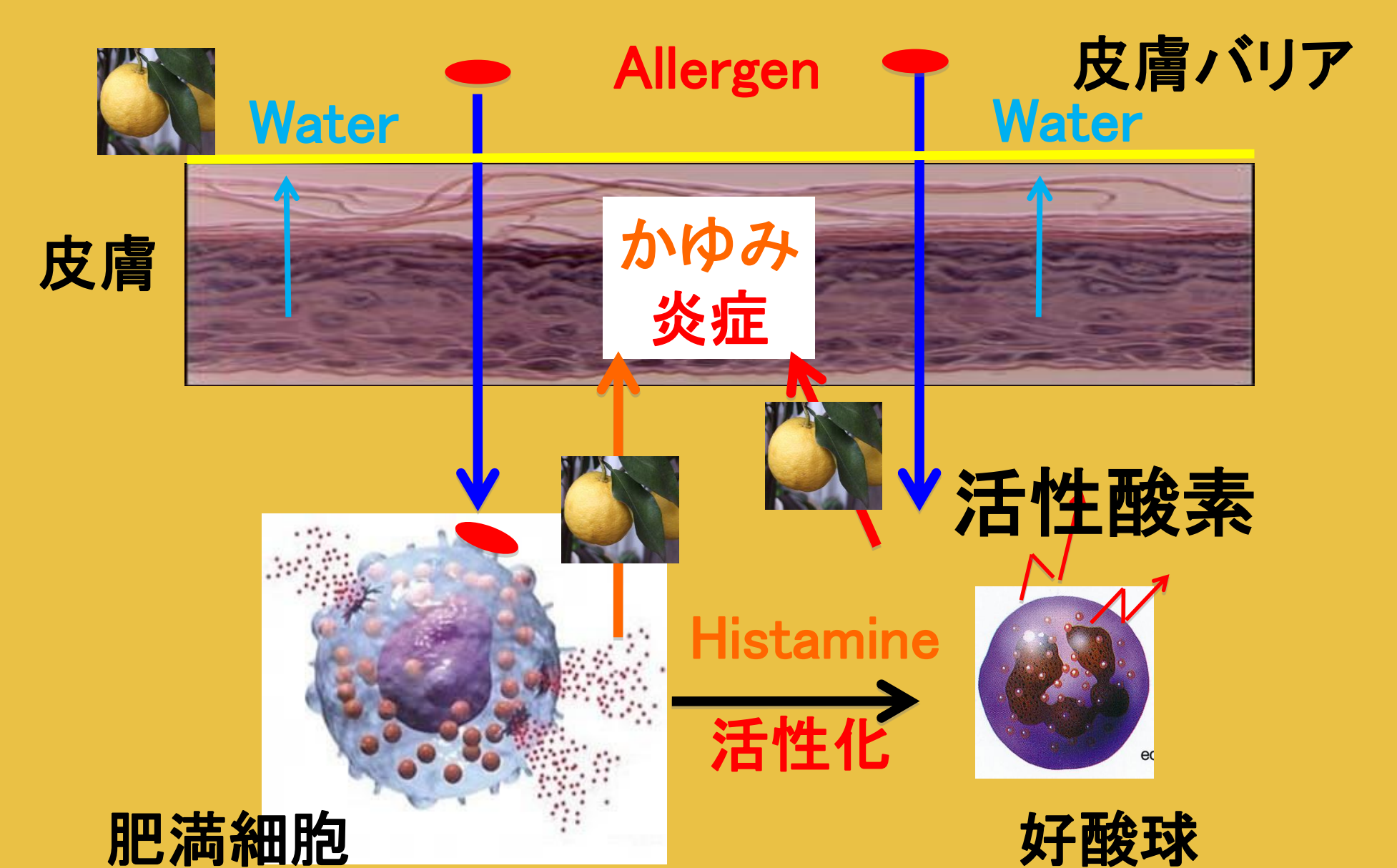


### 皮膚スコアの評価基準:

	無症状(0点)	軽度(1点)	中等度(2点)	重度(3点)
1 紅斑	認められない	血管に沿った線の発赤	血管線から広がった面の発赤	面積の半分以上を占める発赤
2 浮腫・肥厚	認められない	初期の肥厚	広範囲に広がった肥厚	面積の半分以上を占める肥厚
3 出血・掻破痕	認められない	一部所の面の出血・掻破痕	2箇所以上の出血・掻破痕	面積の1/3以上を占める出血・掻破痕
4 乾燥	認められない	初期の乾燥	広範囲に広がった乾燥	面積の半分以上を占める乾燥

- ・ユズ種子オイル塗布により皮膚症状と耳介浮腫は緩和された。
- ・ユズ種子オイル塗布はコントロール群と比較すると、皮膚炎症状と耳介の厚みを著しく抑制した。

## ユズ種子オイル塗布によるアレルギー性皮膚炎への効果



## 結論

ユズ種子オイルによるADモデルマウスでの治療効果が認められた。試験管内では、未精製がヒスタミン放出抑制に効果があったが、ADモデルマウスでは、精製が未精製と比較して、高い症状緩和効果を有していた。これらの結果は、ユズ種子オイルがAD症状を緩和する複数の有効成分を含有していることを示唆している。ユズは日本人が千年以上の食経験を有する素材であることに加え、我々の安全性試験からも長期間使用できると予想され、予防的使用でAD患者の掻痒によるストレスの軽減の可能性が示唆された。