

2015. 10

特集号



(題字：脇口宏学長)

国立大学法人  
高知大学学報

高知大学学位授与記録第七十六号

総務課広報戦略室発行

本学は、次の者に博士（学術）の学位を授与したので、高知大学学位規則第14条に基づきその論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

\*\*\*\*\*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*\*\*\*\*

# 高知大学学報

本学は、次の者に博士（学術）の学位を授与したので、学位規則（昭和28年文部省令第9号）第8条の規定に基づき、その論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

## 目 次

学位記番号	氏 名	学 位 論 文 の 題 目	ページ
甲総黒博第16号	北村 亜希子	黒酵母β-グルカンの抗アレルギー性皮膚炎塗布剤としての基礎的研究	1

ふりがな	きたむら あきこ
氏名(本籍)	北村 亜希子(高知県)
学位の種類	博士(学術)
学位記番号	甲総黒博第16号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成27年9月18日
学位論文題目	黒酵母β-グルカンの抗アレルギー性皮膚炎塗布剤としての基礎的研究
発表誌名	北村亜希子、渡部嘉哉、中島洋、溝渕俊二(2015) 黒酵母β-グルカンの抗アレルギー性皮膚炎塗布剤としての基礎的研究、日本健康科学学会雑誌「Health Sciences」(31巻2号)
	審査委員 主査 教授 溝渕 俊二 副査 教授 富永 明 副査 教授 飯國 芳明

#### 論文の内容の要旨

本報は、水溶性β-1,3-1,6-グルカンのアレルギー性炎症に対する塗布剤としての効果を検討した。特に、好酸球を組織修復細胞としての観点から解析を進めた初めての報告である。

β-1,3-1,6-グルカンはβ型グルコースが、主鎖が1番目と3番目の炭素、側鎖が1番目と6番目の炭素でグリコシド結合している多糖である。

真菌である *Aureobasidium* 属は酵母細胞に似た楕円形の細胞形態をもち、コロニーを形成する際、メラニン色素の生成によって黒く着色することから黒酵母と呼ばれる。この黒酵母である *Aureobasidium pullulans* は、生活環で酵母型と菌糸型の2つの形態を取り、酵母型が水溶性β-1,3-1,6-グルカンを産生し、産生されたグルカンは菌体外へ放出される。今回使用した黒酵母β-グルカン(BG)は、*Aureobasidium pullulans* を培養した後に *Aureobasidium pullulans* を滅菌した培養液であり、β-1,3-1,6-グルカンが豊富に含まれている。BGは既存添加物に認可されており、BGを経口摂取することで、免疫賦活効果、抗腫瘍効果等があることが報告されている。

本研究では、好酸球を組織修復細胞としての観点から解析を進め、アレルギー性炎症部位周辺でBGが積極的に好酸球の活性化を促すことで、アレルギー性炎症の治癒を促進する方法を探索した。

本論文は、BGの皮膚塗布剤としての効果について以下の試験官内での実験、細胞実験、そしてマウスを用いた *in vivo* 実験の検討で構成されている。

#### 1. 黒酵母β-グルカンの *in vitro* での抗酸化能

抗酸化効果は、強力な抗酸化作用をもつ Superoxide dismutase (SOD) と同様なスーパーオキシド消去活性の有無について検討した。キサンチン-キサンチンオキシダーゼ系で産生されたスーパーオキシドに対するSOD様活性をSOD Assay Kit-WSTを用いて測定した。BGの終濃度は0.03% (v/v) で解析を行った。

## 論文の内容の要旨

の結果、純水のSOD様活性値は検出限界以下であったのに対して、BG群のSOD様活性値は $18.8 \pm 4.48\%$  ( $n=3$ )であり、SOD様活性が認められた。

炎症の場合においては、好中球、マクロファージなどの白血球のNADPHオキシダーゼ由来の活性酸素分子種は、取り込まれた細菌や真菌を含む食胞内に放出されるだけでなく、細胞外に放出され組織障害的に働き、正常組織の炎症を引き起こすことが言われている。従って、炎症の場合で、過剰に産生された活性酸素を $\beta$ -グルカンが消去することは、炎症による組織障害を抑制する効果があると思われる。

生体でのスーパーオキシドの主な産生場所は、細胞ではミトコンドリアと細胞膜のNADPHオキシダーゼであり、その他キサンチンオキシダーゼが挙げられる。これらによってスーパーオキシドが産生されるが、その後の消去系は3者とも同じであることから、今回のBGのキサンチン・キサンチンオキシダーゼ由来のスーパーオキシド消去能は、*in vivo*における炎症の場合において、3つの消去系に同様に作用しているものと思われる。

スーパーオキシドが過酸化水素まで分解されれば、過酸化水素を不均化して酸素と水に変える反応を触媒する酵素であるカタラーゼは、細胞質に高濃度に存在しており、過酸化水素をただちに分解除去する。

### 2. 黒酵母 $\beta$ -グルカンの線維芽細胞の増殖に対する効果

ヒト正常線維芽細胞 (CCD-1056SK) のBGによる増殖効果を試験した。その結果、CCD-1056SK細胞培養液にBGを混和することによって、BG群で有意な細胞増殖促進効果が認められた。

線維芽細胞は、*in vivo*においては、創傷治癒の際、第2期・増殖期 (肉芽形成期) において、炎症期に創傷部へ集まった血小板やマクロファージなどから分泌される血小板由来成長因子により動員される。その結果、受傷後3~5日までに、活性化した線維芽細胞が創部に集積、進入し、創部において最も有意な細胞となる。そして、血小板、活性化したマクロファージや線維芽細胞から分泌された Transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) が、線維芽細胞を増殖させ、線維芽細胞のコラーゲンを中心とする細胞外基質の合成を促し肉芽組織が形成される。その後、コラーゲン分子は凝集し、原線維となり、瘢痕組織が形成され、創の修復が進む。従って創傷治癒を促進するには線維芽細胞の増殖は、重要な因子である。

線維芽細胞には、Toll様受容体等のパターン認識受容体が発現しているとの報告がある。そして、Kougiarisらは、免疫細胞ではない線維芽細胞の膜上に $\beta$ -グルカンに対して2つの特異的な結合部位があり、この受容体を介して $\beta$ -グルカンの刺激が細胞内に伝達されることを報告している。

今回の試験管内での実験では、線維芽細胞と $\beta$ -グルカンのみの環境であることから、線維芽細胞表面の受容体への $\beta$ -グルカンの直接的な作用であることが考えられる。したがって、線維芽細胞の受容体にこの $\beta$ -グルカンが結合することによって、線維芽細胞の増殖が促進された。

### 3. 黒酵母 $\beta$ -グルカンを用いた炎症モデルマウスでの評価

上記の試験管で示されたBGの効果を生体で検証するために、皮膚炎モデルマウスで検証した。

皮膚は、外界の化学物質等の様々な異物から生体を防御する免疫臓器であるが、分子量1000以下の化学物質 (ハプテン) は皮膚内に侵入することができる。皮膚内に侵入したハプテンは、表皮蛋白との結合により免疫原性を獲得することで、アレルギー性接触皮膚炎等の皮膚毒性を誘発する。今回は、ハプテンとして2,4,6-trinitro-1-chlorobenzene (TNCB)を使用し、TNCBの反復塗布を行うことで、アレルギー性接触皮膚炎 (ACD, Allergic Contact Dermatitis) モデルを作成した。ACDは、Coombs分類のIV型アレルギー反応に分類される免疫反応である。

## 論文の内容の要旨

HOS-HR 系ヘアレスマウスの腹部および背部に 7%TNCB 30 $\mu$ l を塗布し、感作した。感作から 1 週間後から隔日で実験終了まで頸背部に 1%TNCB30 $\mu$ l を塗布することにより惹起を行い、皮膚炎を発症させた。惹起と同時に BG 溶液あるいは生食 30 $\mu$ l を毎日、耳介及び背部に塗布した。これらのサンプル塗布は、惹起後 2 時間以上をおいて行った。実験群（各群 n=5）は、未感作群（無処置）、対照群（生食塗布群）、10%BG 塗布群および 50%BG 塗布群の 4 群とした。効果の評価は、サンプルの塗布開始 2 週間後に、塗布部位の皮膚症状のスコア化と病巣である耳介の厚みで行った。塗布部位の皮膚症状のスコアリングは、①紅斑、②浮腫・肥厚、③出血・掻破痕、④乾燥をそれぞれ 0：無症状、1：軽度、2：中等度、3：重度の 4 段階評価とした（表 1）。耳介の厚みは、定圧ノギスで測定した。

表 1 皮膚スコアの評価方法

	無症状(0点)	軽症(1点)	中等度(2点)	重症(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	一箇所の出血・掻破痕	2箇所の出血・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

その結果、試験標品塗布 2 週間後の後頸部と耳介の観察における病巣のスコアリングは、未感作群 0 点、対照群 5.0 $\pm$ 1.00 点、10%BG 群 4.0 $\pm$ 1.00 点、50%グルカン 2.2 $\pm$ 0.45 点であった（図 1）。耳介の厚みの平均は、未感作群 0.216 $\pm$ 0.023 mm であったのに対し、対照群 0.415 $\pm$ 0.056 mm、10%BG 群 0.318 $\pm$ 0.042 mm (vs 対照群; p=0.0002)、50%BG 群が 0.217 $\pm$ 0.026 mm (vs 対照群; p=0.0000)であった（図 1）。病巣のスコアリングに加えて、客観的な指標である左右耳介の厚みにおいても  $\beta$ -グルカン塗布群に有意な改善が認められた。そして、その効果は濃度依存的であった。

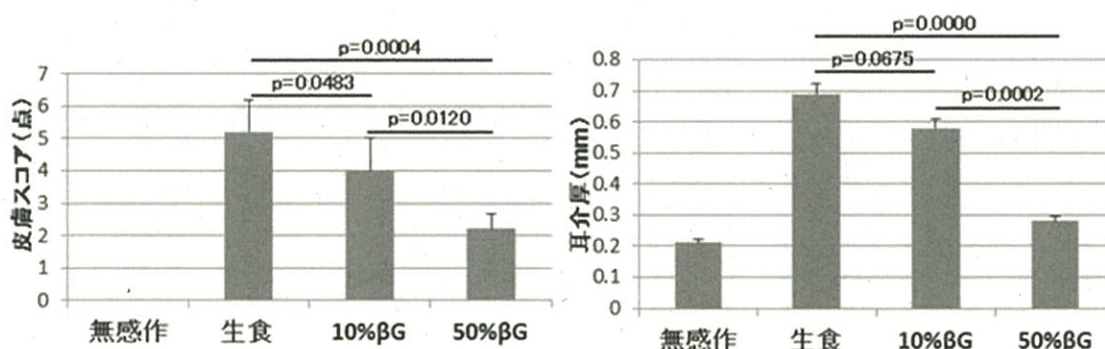


図 1 各群の皮膚スコアと耳介厚の平均値

#### 4. 黒酵母 $\beta$ -グルカンの好酸球に対する脱顆粒促進効果

従来好酸球はアレルギー疾患時に患部に集積し、内部顆粒中の塩基性タンパク質や活性酸素種によって、アレルギー性炎症を増悪する細胞として捉えられてきた。しかし、2000 年に喘息患者に対する好酸球を標的とした抗 IL-5 抗体投与試験が無効であったとの報告から好酸球の役割の再評価が行われてきた。そして近年になって好酸球の細胞内に存在する特殊顆粒中の塩基性タンパク質が組織の修復に寄与するなど、組織修復細胞として捉えられ始めている。さらに、線維芽細胞のコラーゲンやフィブロネクチンの産生を促進するなど組織修復に関与するサイトカイン、TGF- $\beta$  が主に好酸球から産生されるとの報告もある。

## 論文の内容の要旨

そこで本研究では好酸球を組織修復細胞としての観点から解析を進め、アレルギー炎症部位周辺で積極的に好酸球の活性化を促すことで、アレルギー性炎症の治癒を促す方法を開発することを目的とした。

好酸球は正常時には末梢血白血球中にわずか 5~7%しか存在せず、その純度や収量に限界があり、加えて成熟好酸球は *in vitro* で寿命が短い。以上のことから、機能性の解析にはむずかしい細胞である。そこで本研究では、好酸球増多状態にある IL-5 トランスジェニックマウスの脾臓から分離した好酸球を用いた。

BG の好酸球に対する効果は、好酸球の脱顆粒を指標とし、脱顆粒量の指標には刺激後細胞外に放出された、Eosinophil peroxidase (EPO) の活性を用いた。

BG をハンクス平衡塩類で終濃度 0.05%BG (n=3), 0.1%BG (n=3), 1%BG (n=3) に希釈したものを反応液とした。その反応液中に好酸球を終濃度  $1 \times 10^6$  cells/200 $\mu$ l で再懸濁した。10  $\mu$ M カルシウムイオノフォア (A<sub>23187</sub>) で刺激を行い、10 分間、30 分間、60 分間、120 分間それぞれの時間、37 $^{\circ}$ C, 5%CO<sub>2</sub> 条件下で静置した。BG 無添加群を対象群とした。

EPO 活性の測定は Kroegel らの方法を改変して行った。好酸球を所定の時間インキュベートした後、400 x g, 4 $^{\circ}$ C, 5 分間遠心し、上澄 100 $\mu$ l を回収し、ここに 300  $\mu$ l の OPD 溶液(1 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 1 mM o-phenylenediamine, 0.1% Triton X-100, 50 mM Tris-HCl, pH 8.0)を添加した。反応液を、室温で 30 分間反応させた後、25  $\mu$ l の 4M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を添加し、反応を停止させ、ここから 200  $\mu$ l を 96 穴プレートに分取し、マイクロプレートリーダーを用いて波長 492 nm における吸光度を測定した。

その結果、好酸球に A<sub>23187</sub> 刺激を行うと時間の経過とともに吸光度 492nm は上昇した。すなわち脱顆粒による EPO 活性の上昇が認められた。好酸球に 1.0%グルカンを添加して A<sub>23187</sub> 刺激を行った群の吸光度 492nm が最も高く推移し、A<sub>23187</sub> 刺激を行わなかった群が最も低く推移した。好酸球に A<sub>23187</sub> 刺激を行った 10 分後の波長 492nm における吸光度は、 $0.123 \pm 0.008$  と刺激前に比較すると有意に上昇し、脱顆粒が引き起こされた。この反応系に BG を添加した 1%BG 群では  $0.157 \pm 0.006$  とさらに高値を示しており (p=0.0045 vs A<sub>23187</sub> 刺激のみ), BG を添加することで脱顆粒が促進された (図 2)。A<sub>23187</sub> 刺激 30 分後の値は、A<sub>23187</sub> 刺激のみでは  $0.129 \pm 0.005$  であるのに対し、BG を添加した 0.1%BG 群では、 $0.149 \pm 0.007$ , 1%BG 群では  $0.170 \pm 0.011$  と A<sub>23187</sub> 刺激のみと比較して有意に高値を示し (p=0.0148, p=0.0046 vs A<sub>23187</sub> 刺激のみ), 1%BG 群は 0.1%BG 群に対しても有意差を認め (p=0.0496), BG 添加による好酸球の脱顆粒の促進には、濃度依存性が認められた。

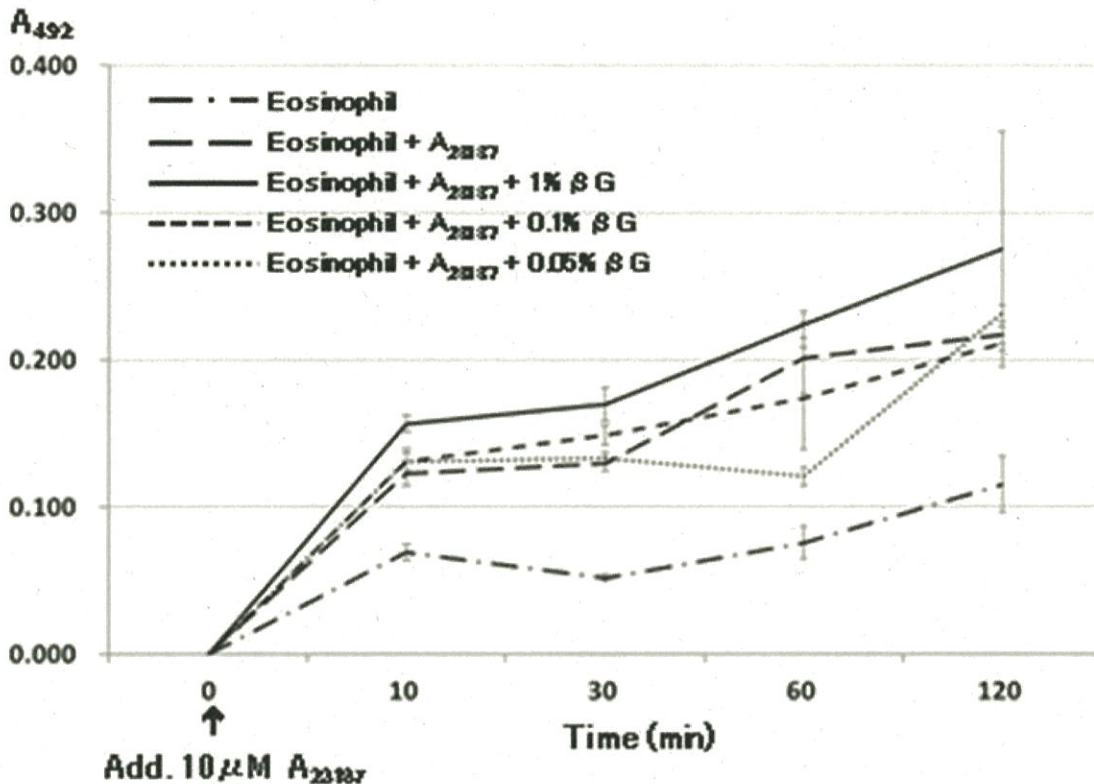


図 2 IL-5 トランスジェニックマウスの好酸球に A<sub>23187</sub> 刺激を行った後の吸光度 492nm の推移

以上の様に、BG には、好酸球の脱顆粒に対する促進効果が認められた。1%BG でこのような結果が得られたことから、10%BG を使用したマウス塗布の実験においては、病巣局所で試験管内以上の BG が存在することが予想されるため、好酸球の脱顆粒が炎症部位で引き起こされていたことが示唆される。

以上の結果から、BG の炎症部位への塗布による傷の治癒促進効果は、β-グルカンの生体での異なる効果の相乗効果によるものと思われる。1つ目は、患部での SOD 活性による抗炎症効果、2つ目は、正常線維芽細胞への増殖促進効果、3つ目は好酸球の活性化に伴う脱顆粒に由来する成分による治癒促進効果が挙げられる。

特に好酸球については、近年、炎症増悪細胞から組織再生に寄与する細胞へと考え方が変わってきている。すなわち、好酸球特殊顆粒中の塩基性タンパク質が直接線維芽細胞の増殖に寄与するとの報告がある。さらに、好酸球から線維芽細胞のコラーゲン産生を促進する TGF-β が産生されるとの報告もある。また、β-グルカンによって刺激された脱顆粒による好酸球顆粒内の塩基性物質によって、炎症部位周辺の低下した pH を正常 pH に戻している可能性が示唆される。本研究の特徴は、病巣部位に浸潤している好酸球を β-グルカン塗布によって積極的に活性化し、組織再生に利用する点である。

本研究により BG による好酸球の活性化が明らかとなり、また、脱顆粒促進作用から好酸球が組織修復促進に働いている可能性が示唆された。今後は、この研究を発展させることで、BG はアレルギー性皮膚炎に対する新規の塗布剤として応用できる可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本学位論文は、水溶性 B-1,3-1,6-グルカンのアレルギー性皮膚炎に対する塗布剤としての効果を検討した研究であり、以下の試験管内での実験、細胞実験、そしてマウスを用いた *in vivo* 実験の検討で構成されている。

### 第1章 序論

### 第2章 黒酵母 B-グルカンの *in vitro* での抗酸化能

### 第3章 黒酵母 B-グルカンの線維芽細胞の増殖に対する効果

### 第4章 黒酵母 B-グルカンを用いた炎症モデルマウスでの評価

### 第5章 黒酵母 B-グルカンの好酸球に対する脱顆粒促進効果

### 第6章 総括

### 第7章 要旨

この学位論文の基礎となった学術論文は、『北村(難波) 亜希子, 渡部嘉哉, 中島洋, 溝渕俊二 (2015) 黒酵母 B-グルカンの抗アレルギー性皮膚炎塗布剤としての基礎的研究. *Health Sciences*, 31 巻(2): 117 頁-125 頁.』である。

以下に、各章における内容を概説する。

第1章の序論では、今回使用した黒酵母 B-グルカン (BG) について説明がなされている。真菌であるが、酵母細胞に似た楕円形の細胞形態をもち、コロニーを形成する際、メラニン色素の生成によって黒く着色することから黒酵母と呼ばれる *Aureobasidium pullulans* は、水溶性 B-1,3-1,6-グルカンを生産し、生産されたグルカンは菌体外へ放出される。BG は、*Aureobasidium pullulans* を培養した後に *Aureobasidium pullulans* を滅菌した培養液であり、B-1,3-1,6-グルカンが豊富に含まれている。BG は既存添加物に認可されており、BG を経口摂取することで、免疫賦活効果、抗腫瘍効果等があることが報告されている。今回は、アレルギー性皮膚炎に対する塗布剤としての効果を検討した研究であり、好酸球を組織修復細胞としての観点から解析を進め、アレルギー性炎症部位周辺で BG が積極的に好酸球の活性化を促すことで、アレルギー性炎症の治癒を促進する方法を探索した研究である。

第2章では、BG の抗酸化能を Superoxide dismutase (SOD) 様活性で評価する試験管における実験結果を示している。炎症の場においては、好中球、マクロファージなどの白血球の NADPH オキシダーゼ由来の活性酸素分子種は、取り込まれた細菌や真菌を含む食胞内に放出されるだけでなく、細胞外に放出され組織障害的に働き、正常組織の炎症を引き起こすことが言われている。従って、炎症の場で、過剰に産生された活性酸素を消去することは、炎症による組織障害を抑制する効果があると思われる。そこで、BG に抗酸化能があるかキサンチン-キサンチンオキシデース系で産生されたスーパーオキシドに対する SOD 様活性を SOD Assay Kit-WST を用いて測定した。その結果、純水の SOD 様活性値は検出限界以下であったのに対して、BG 群の SOD 様活性値は  $18.8 \pm 4.48\%$  ( $n=3$ ) であり、SOD 様活性が認められた。すなわち、BG には抗酸化能があることがわかった。炎症の場で、過剰に産生された活性酸素を B-グルカンが消去することは、炎症による組織障害を抑制する効果があると思われる。

第3章では、創傷治癒にとっても重要な役割をはたす線維芽細胞への BG の作用について検討している。実験では、ヒト正常線維芽細胞 (CCD-1056SK) の BG による増殖効果を試験した。その結果、CCD-1056SK 細胞培養液に BG を混和することによって、BG 群で有意な細胞増殖促進効果が認められた。線維芽細胞には、Toll 様受容体等のパターン認識受容体が発現しているとの報告がある。また、免疫細胞ではない線維芽細胞の膜上に B-グルカンに対して 2 つの特異的な結合部位があり、この受容体を介して B-グルカンの刺激が細胞内に伝達されることが報告されている。今回の試験管内での実験



## 論文審査の結果の要旨

では、線維芽細胞とβ-グルカンのみの環境であることから、線維芽細胞の受容体にこのβ-グルカンが結合することによって、線維芽細胞の増殖が促進されたと考えられる。

第4章では、マウスを用いてアレルギー性皮膚炎に対するBGの効果を検証している。ヘアレスマウスであるHOS-HR系マウスにハプテンとして2, 4, 6-trinitro-1-chlorobenzene (TNCB)を使用し、TNCBの反復塗布を行うことで、アレルギー性接触皮膚炎(ACD, Allergic Contact Dermatitis)モデルを作成した。このマウスに2週間、1%TNCBによる惹起と同時にBG溶液あるいは生食30μlを毎日、耳介及び背部に塗布し、BGの効果を検証した。評価は、塗布部位の皮膚症状のスコア化と病巣である耳介の厚みで行った。塗布部位の皮膚症状のスコアリングは、①紅斑、②浮腫・肥厚、③出血・搔破痕、④乾燥をそれぞれ0:無症状、1:軽度、2:中等度、3:重度の4段階評価とし、耳介の厚みは定圧ノギスで測定した。その結果、試験標品塗布2週間後の後頸部と耳介の観察における病巣のスコアリングは、未感作群0点、対照群 $5.0 \pm 1.00$ 点、10%BG群 $4.0 \pm 1.00$ 点、50%グルカン $2.2 \pm 0.45$ 点であった。耳介の厚みの平均は、未感作群 $0.216 \pm 0.023$  mmであったのに対し、対照群 $0.415 \pm 0.056$  mm、10%BG群 $0.318 \pm 0.042$  mm (vs 対照群;  $p=0.0002$ )、50%BG群が $0.217 \pm 0.026$  mm (vs 対照群;  $p=0.0000$ )であった。病巣のスコアリングに加えて、客観的な指標である耳介の厚みにおいてもβ-グルカン塗布群に有意な改善が認められた。そして、その効果は濃度依存的であった。

第5章では、BGの好酸球に対する脱顆粒促進効果について検討している。好酸球は正常時には末梢白血球中にわずか1~3%しか存在せず、その純度や収量に限界があり、加えて成熟好酸球は*in vitro*で寿命が短い。以上のことから、機能性の解析にはむずかしい細胞である。そこで本研究では、ヒト由来好酸球性白血病細胞株EoL-1細胞とIL-5トランスジェニックマウス(IL-5 TGマウス)の好酸球を用いてBGの好酸球の脱顆粒に対する影響を検証した。EoL-1細胞はジメチルスルホキシド(DMSO)で刺激し、内部顆粒の成熟を促し、成熟後の細胞を実験に用いた。IL-5 TGマウスの好酸球は、脾臓から分離した。BGの好酸球に対する効果は、脱顆粒を指標とし、脱顆粒量の指標には刺激後細胞外に放出された、Eosinophil peroxidase (EPO)の活性を用いた。結果は、EoL-1細胞とIL-5 TGマウスの好酸球では、相反する結果が得られた。すなわち、EoL-1細胞に対しては、BGは脱顆粒を抑制し、IL-5トランスジェニックマウスから得られた好酸球に対しては脱顆粒を促進した。EoL-1細胞は、ヒト由来好酸球性白血病細胞株すなわち腫瘍細胞であり正常な好酸球ではない。また、生体内には存在しないDMSOで誘導した細胞である。また、細胞内の顆粒は未成熟で、十分な数の成熟好酸球が得られなかった。一方、IL-5 TGマウスから得られた好酸球は正常な好酸球であり、十分量の好酸球が得られた。塗布試験でBGを用いることで良好な結果が得られた試験は、マウスを対象としていることから、今回のBGの好酸球に対する脱顆粒への影響に関しては、正常なマウスの好酸球であるIL-5 TGマウスから得られた好酸球の実験結果を採用することとした。その結果、BGには好酸球の脱顆粒に対する促進効果が認められた。このことから、β-グルカンには、好酸球を活性化する効果があることがわかった。

従来好酸球はアレルギー疾患時に患部に集積し、内部顆粒中の塩基性タンパク質や活性酸素種によって、アレルギー性炎症を増悪する細胞として捉えられてきた。しかし、2000年に喘息患者に対する好酸球を標的とした抗IL-5抗体投与試験が無効であったとの報告から好酸球の役割の再評価が行われている。そして近年になって好酸球の細胞内に存在する特殊顆粒中の塩基性タンパク質が組織の修復に寄与するなど、組織修復細胞として捉えられ始めている。さらに、線維芽細胞のコラーゲンやフィブロネクチンの産生を促進するなど組織修復に関与するサイトカイン、トランスフォーミング成長因子ベータ(TGF-β)が主に好酸球から産生されるとの報告もある。今回の研究結果は、好酸球が組織修復細胞で

## 論文審査の結果の要旨

あることを示唆する結果と考えられる。

第6章では、研究の総括がされている。アレルギー性皮膚炎モデルマウスにおいて、BGの炎症部位への塗布による傷の治癒促進効果は、β-グルカンの生体での異なる効果の相乗効果によるものと思われる。1つ目は、患部でのSOD様活性による抗炎症効果、2つ目は、正常線維芽細胞への増殖促進効果、3つ目に好酸球の活性化に伴う脱顆粒に由来する成分による治癒促進効果が挙げられる。本研究によりBGによる好酸球の活性化が明らかとなり、また、脱顆粒促進作用から好酸球が組織修復促進に働いている可能性が示唆された。今後は、この研究を発展させることで、BGはアレルギー性皮膚炎に対する新規の塗布剤としての可能性が期待される。

アレルギー性皮膚炎の一つであるアトピー性皮膚炎の発症率の比較を世界規模で行った研究としてはWilliamsらの研究が有名である。それによると、アジア地域では低い発症率の国が多かったが、比較的経済発展が進んだ、日本、韓国、台湾、タイ、マレーシアでは高発症率を呈している。原因は、急速な経済発展に伴う大気汚染や、流通の発展と収入増加に伴う食習慣の変化など、アトピー性皮膚炎を誘発する環境要因が増加しているためと考えられる。今後、黒潮圏諸国では急激な経済発展が予想されており、それに伴いアトピー性皮膚炎発症を来す環境要因が増し、患者数が増加すると予想される。現段階で、アトピー性皮膚炎を完治させる治療方法は無いため、治療の基本は、痒みのコントロールが中心となっている。アトピー性皮膚炎を抑えるための局所療法としては薬剤を用いた治療は対症療法が中心で、皮脂・水分保持を目的として白色ワセリン軟膏や尿素軟膏が用いられ、症状が炎症性の湿疹へと進行した場合は抗ヒスタミン剤やステロイド外用薬が処方されるが、どの薬剤にも副作用があるため、長期間の使用は困難である。

本研究に用いたBGは、副作用もなく予防的に長期間使用することが可能である。加えて、他の薬剤と比較して安価に供給できるため、患者の経済的負担が少ない点も発展途上国で展開するメリットとなる。また、薬剤の処方には専門的知識が必要となるが、BGの塗布にはその必要性はない。以上のように、黒潮圏諸国で実用化するためのハードルが非常に低く、その恩恵は非常に大きいと考える。