

【文献レビュー】

アトピー性皮膚炎モデルにおける 桜皮エキスの治療効果の検討

原著論文 Mayumi Nomoto : Pruni Cortex Extract Accelerates Wound Healing in a Mouse Model of Atopic Dermatitis. J Nutr Disorders Ther 7 : 220, 2017 : DOI : 10.4172/2161-0509.1000220

野本真由美スキンケアクリニック(新潟県) 野本 真由美

十味敗毒湯の皮膚への作用メカニズムにおいて桜皮の役割を知るために、アトピー性皮膚炎(AD)モデルマウスに桜皮エキスを投与し、ADの急性期にあたる1週後から慢性期にあたる4週後まで経時的に皮膚所見および病理組織像を観察した。皮膚所見では1週後から4週後にかけて桜皮投与群は無治療群と比較して、有意な皮膚炎スコアの低下が認められた。しかし1週後の病理組織では、無治療マウスに比べて、桜皮投与マウスでは、真皮の炎症細胞の減少傾向がみられず、線維芽細胞の増殖傾向がみられた。4週後においては、無治療マウスに比べて、桜皮投与マウスでは、真皮の炎症細胞の減少と線維芽細胞の減少がともにみられた。以上のことから、桜皮はAD急性期から真皮の線維芽細胞を増殖させることにより、創傷治癒機転を早めている可能性が示唆された。

Keywords 桜皮、アトピー性皮膚炎、線維芽細胞、炎症

はじめに

桜皮は、バラ科のヤマザクラまたはその他近縁植物の、通例、周皮を除いた樹皮を基原とする生薬である¹⁾。日本の民間薬として古来より解毒、鎮咳、湿疹などに用いられてきた²⁾。また尋常性痤瘡やADなど種々の皮膚疾患に応用されている漢方薬の十味敗毒湯にも配合されている³⁾。桜皮の薬理作用としては、抗菌作用、抗酸化作用、エストロゲン分泌促進作用、皮脂合成抑制作用、好中球抑制作用などが報告されており、さまざまな皮膚疾患への応用が期待される^{1, 4-7)}。

そのような中で、筆者らは以前に、桜皮のADに対する作用メカニズムを解明するために、ダニ抗原で感作させたADモデルマウスに桜皮エキス(1g/kg、経口)を2週間投与し、皮膚所見、病理組織の変化を評価した⁸⁾。その結果、無治療群と比べて桜皮投与群において、皮膚炎スコアの有意な改善、病理組織の炎症細胞の浸潤抑制が認められた(図1)。しかし、線維芽細胞に特異的な細胞表面マーカーであるTE7で免疫染色したところ、無治療群に比べて明らかな変化は認められなかった。桜皮投与2週後の外観写真および炎症細胞の浸潤を評価するために用いたヘマトキシリン・エオシン(HE)染色ではADの改善がみられたにもかかわらず、真皮の線維芽細胞には変化がみられなかったため、創傷治癒の過程に桜皮が何らかの影響を与えてい

るのではないかと考え、時間軸を焦点に、ADの急性期から慢性期まで経時的に病理組織を観察することとした。

実験方法

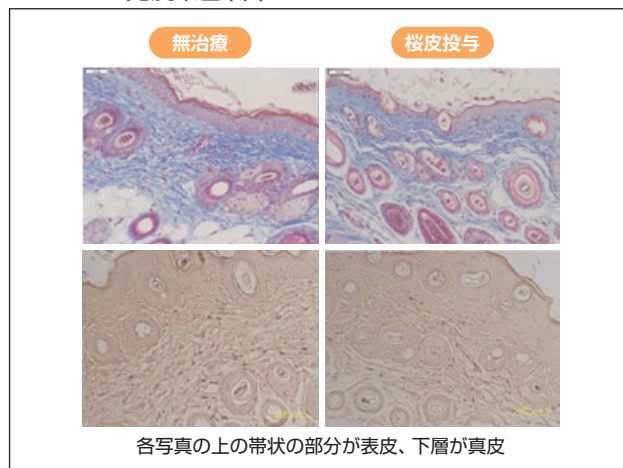
【桜皮エキスの抽出】

桜皮(1.5kg)を15Lの水に浸し、1時間煮沸後、遠心分離して残留物を除去した。その後抽出物を噴霧乾燥し、桜皮エキス(180g)とした。

【実験動物】

7週齢の雌性NC/Ngaマウスの上背部の毛を剃り、ドデ

図1 桜皮投与2週後の皮膚組織のHE染色(上)とTE7免疫染色(下)



シル硫酸ナトリウムを脱毛部位に塗布し、皮膚のバリア機能を障害した。3時間後、ダニクリーム(ビオスタAD:コナヒョウヒダニ由来成分)を同部位に塗布しAD様皮膚病変を誘導した。この処理は週に2度、2週間行った。その後、桜皮エキスを1g/kg/日で連日、4週間経口投与した。

NC/Ngaマウスを無処置群(正常)、ダニクリーム処理した無治療群(AD)と桜皮投与群(AD+桜皮)の3群にランダムに分けた。3群とも試験期間中(4週間)は水と餌を自由摂取させた。実験は動物実験ガイドラインに従って行われ、新潟薬科大学倫理委員会によって承認された。

【皮膚炎スコアの評価】

皮膚炎の程度は毎週観察し、面積と重症度からスコア化(0:症状なし、1:軽度の症状、2:中等度の症状、3:重度の症状)した。皮膚炎スコアは、紅斑/出血、浮腫、擦過/びらん、落屑/乾燥の合計スコアとして算出した。

【皮膚病理組織の評価】

マウスから摘出した皮膚組織にHE染色を行い、炎症細胞の浸潤を評価した。また残りの皮膚組織は、TE7による免疫染色を行い、線維芽細胞の発現を評価した。全ての皮膚組織の評価は盲検的方法で行った。

【統計解析】

データは平均±標準誤差で表し、両側t検定を用いて分析した。p<0.05を統計学的に有意とした。

結 果

【皮膚炎スコア】

1週後から4週後にかけて桜皮投与群では無治療群と比較して、有意な皮膚炎スコアの低下が認められた(図2)。

【皮膚病理組織】

AD治療の急性期にあたる1週後では、無治療のマウス組織に比べて、桜皮を投与したマウス組織では、真皮の炎症細胞の減少が見られず、線維芽細胞の増殖がみられた(図3)。AD治療の慢性期にあたる4週後では、無治療のマウス組織に比べて、桜皮を投与したマウス組織では、真皮の炎症細胞および線維芽細胞の減少がみられた(図4)。

考 察

線維芽細胞は結合組織を構成する細胞の1つで、コラーゲン・エラスチン・ヒアルロン酸といった真皮の成分を作り出したり^{9, 10)}、創傷治癒を促したりする働きがある¹¹⁾。

しかし、線維芽細胞は創傷治癒など皮膚の恒常性維持に関わる一方で、ADの病態に関わっていることも示唆されている。AD慢性病巣の真皮において線維芽細胞が増殖亢進していることや¹²⁾、表皮組織の構造的欠損を誘導するこ

図2 皮膚炎スコアの推移

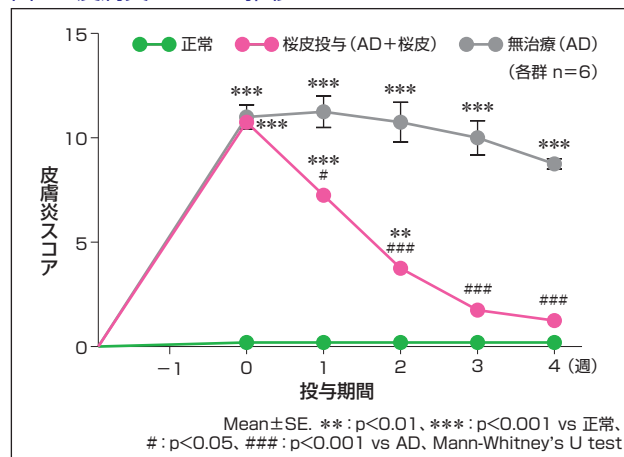


図3 桜皮投与1週後の皮膚組織のHE染色(上)とTE7免疫染色(下)

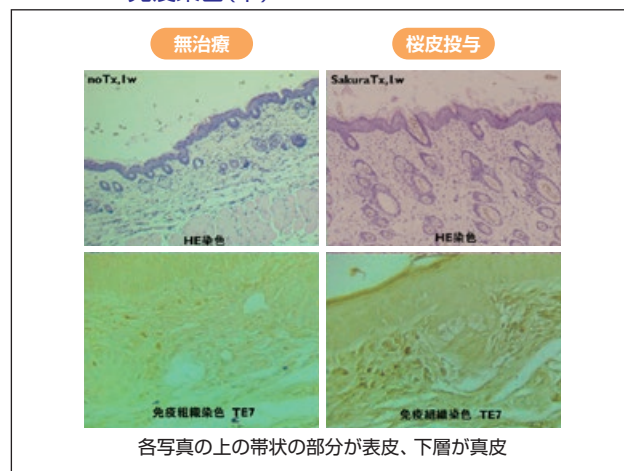
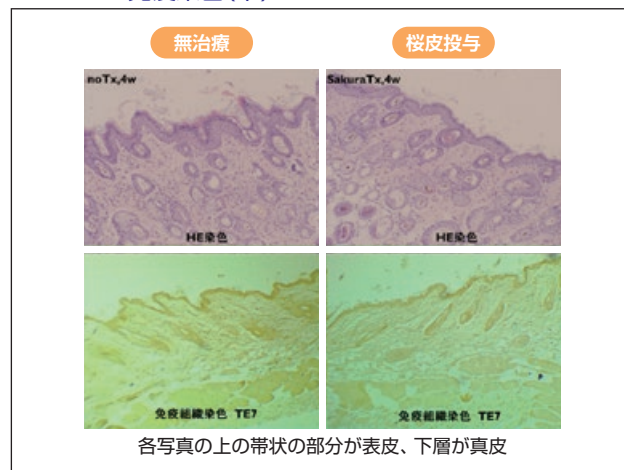


図4 桜皮投与4週後の皮膚組織のHE染色(上)とTE7免疫染色(下)



と¹³⁾が報告されている。これらのことから、線維芽細胞は創傷の急性期においては、真皮の成分を生成するなど治癒促進に働くものの、慢性期における異常増殖は、病態の治癒を遅らせる方向に働いていることが考えられる。

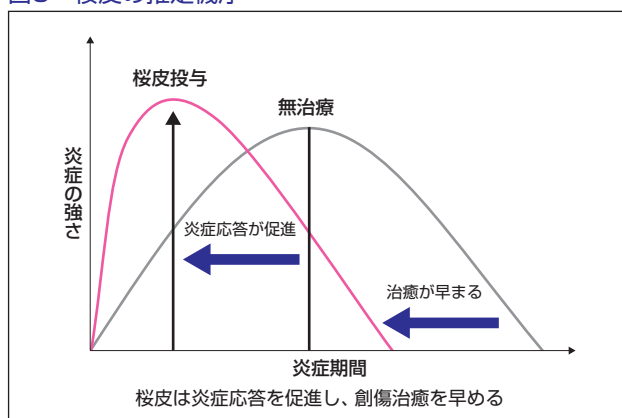
今回、ADマウスに桜皮エキスを投与したところ、ADの急性期にあたる1週後の病理組織で真皮の炎症細胞は減少せず、線維芽細胞が増殖していた。治癒を促進する鍵となる線維芽細胞が治療早期の1週目から増殖していたという結果は、桜皮が皮膚炎の治癒過程を早めている可能性があることを示唆する(図5)。この線維芽細胞の増殖には桜皮のもつエストロゲン分泌促進作用が関与している可能性がある。エストロゲンは線維芽細胞に存在するエストロゲン受容体(ER) β を介して線維芽細胞を活性化することが知られているが、桜皮は*in vitro*でER β への結合能を示し、皮膚線維芽細胞からのエストロゲン分泌を増加させることが報告されているためである¹⁾。

一方、ADの慢性期にあたる4週後においては、桜皮投与マウスでは、真皮の炎症細胞の減少だけでなく、線維芽細胞もほとんど見られなかった。桜皮の線維芽細胞増殖作用は、治癒が必要な急性期には働くものの、病態が改善した後は、それ以上の増殖作用は示さないものと考えられる。

このような現象は漢方薬を使用した臨床ではしばしば経験する。例えば、風邪に使われる葛根湯は、悪寒のある発熱時に飲むと解熱させるのではなく、むしろ発熱を促して治癒を促進することが知られている¹⁴⁾。臨床で経験するこのような漢方薬の治癒過程や今回の基礎データの結果から、漢方薬は何かを強く抑えたり、増やしたりするのではなく、生体が本来もっている創傷治癒機転を早めている可能性が高いと考えた。

以上のことから、桜皮はAD急性期における線維芽細胞増殖作用により、創傷治癒を早める働きがあることが示唆された。

図5 桜皮の推定機序



【参考文献】

- 1) 遠野弘美 ほか: 桜皮及び桜皮成分のエストロゲン受容体 β 結合能の評価. 薬学雑誌 130: 989-997, 2010
- 2) Yoshinari K, et al.: Flavanone xyloside and lignans from *Prunus jamasakura* bark. *Phytochem* 29: 1675-1678, 1990
- 3) 羽白 誠 ほか: アトピー性皮膚炎患者の皮膚症状に対する十味敗毒湯の効果－皮疹要素別の検討－. *皮膚の科学* 10: 34-40, 2011
- 4) 遠野弘美 ほか: 尋常性痤瘡治療における十味敗毒湯の桜皮配合の意義. *別冊BIO Clinica* 3: 124-131, 2014
- 5) 中西孝文 ほか: 十味敗毒湯における抗酸化能の解析. *漢方と最新治療* 20: 89-91, 2011
- 6) 篠原健志 ほか: 十味敗毒湯および桜皮の皮脂合成に対する作用. *医学と薬学* 73: 579-583, 2016
- 7) 千葉殖幹 ほか: *Propionibacterium acnes*に対する好中球の炎症応答に与える十味敗毒湯(桜皮配合)の効果. *医学と薬学* 73: 1265-1273, 2016
- 8) Watanabe K, et al.: *Pruni cortex* ameliorates skin inflammation possibly through HMGB1-NF κ B pathway in house dust mite induced atopic dermatitis NC/Nga transgenic mice. *J Clin Biochem Nutr* 56: 186-194, 2015
- 9) Bauer EA, et al.: Collagenase production by human skin fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 64: 232-240, 1975
- 10) Ohara H, et al.: Collagen-derived dipeptide, proline-hydroxyproline, stimulates cell proliferation and hyaluronic acid synthesis in cultured human dermal fibroblasts. *J Dermatol* 37: 330-338, 2010
- 11) 岸本三郎: 皮膚創傷治癒－そのメカニズムと治療－. *日皮会誌* 113: 1087-1093, 2003
- 12) 片山一朗: アトピー性皮膚炎とリモデリング. *臨床皮膚* 56: 39-42, 2002
- 13) Andreas B, et al.: Role of fibroblasts in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 131: 1547-1554, 2013
- 14) 村岡健一 ほか: 葛根湯製剤の作用機序の薬理学的検討－イヌによる体温上昇と免疫能活性について－. *J Trad Med* 20: 30-37, 2003