

【目的】 ざ瘡（にきび）の治療は 30 年以上大きな進展がない。ざ瘡は、角化異常、好中球遊走、T ヘルパー（Th）17 型炎症がおこる点で、乾癬と似ている。我々はこれまでに、上皮細胞の p38-mitogen-activated protein（MAP）キナーゼの活性化が、乾癬型の炎症の十分条件になることを示し、上皮を中心とする微小環境が慢性炎症の回路を形成することを提案した。本研究では、脂質代謝経路の肝臓 X 受容体（LXR）経路に着目し、動物モデル、および初代培養細胞を用いて、上皮細胞の炎症性メディエーターの産生に関わる活性化と脂質代謝の相互作用を明らかにし、ざ瘡の発症機序の解明に結びつける。

【方法】 皮膚炎症のモデルとして、Toll 様受容体（TLR）7 のリガンドであるイミキモドの塗布による皮膚炎を用いた。病変部の耳介厚の変化および病理組織学的変化、遺伝子発現、フローサイトメトリーで評価した。また、培養細胞での評価に、マウスの初代培養ケラチノサイト、およびヒトケラチノサイト細胞株である HaCaT を用いて、細胞の活性化を、遺伝子発現、およびウエスタンブロットティングで評価した。LXR 経路の活性化に、LXR アゴニストである GW3965 を用いた。

【結果】 マウスを用いたイミキモドによる皮膚炎の誘導により、皮膚の LXR の遺伝子発現は低下した。逆に、LXR アゴニストの GW3965 の塗布による皮膚の LXR 経路の活性化により、イミキモドによる皮膚炎は減弱した。また、T ヘルパー（Th）17 型サイトカインの産生や、Th17 細胞の活性化や遊走に関わるメディエーターの発現も、好中球の浸潤も、GW3965 の塗布により低下がみられた。GW3965 によるマウス初代培養ケラチノサイトの LXR 経路の活性化は、炎症性メディエーターの発現も、p38-mitogen-activated protein（MAP）キナーゼの活性化も抑えた。さらに、ヒトケラチノサイト細胞株の HaCaT でも同様の結果が得られた。以上の研究成果より、ケラチノサイトの LXR 経路は、定常状態において p38-MAP キナーゼ経路の制御を介して炎症を制御している可能性、毛包脂腺系上皮細胞でも、この制御機構の破たんがざ瘡の発症に関与する可能性が示唆された。

ざ瘡の上皮 - 免疫微小環境（EIME : epithelial-immune microenvironment）における
炎症と脂質代謝経路の相互制御の概念図

