

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10242

研究課題名(和文)皮膚アレルギー疾患における神経免疫サイクルの病態関与

研究課題名(英文)Pathological involvement of the neuroimmune cycle in skin allergic diseases

研究代表者

大塚 篤司(Otsuka, Atsushi)

京都大学・医学研究科・特定准教授

研究者番号：60582054

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：皮膚のかゆみは末梢神経が介していることは広く知られている。しかし、最近の研究では末梢神経は免疫細胞との相互作用がみられ、皮膚アレルギー疾患での病態形成に関与している可能性があることがわかった。本研究課題では、皮膚アレルギー疾患における末梢神経の役割を検討した。その結果、末梢神経から放出される神経ペプチドは接触皮膚炎に関与していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

皮膚アレルギー疾患における末梢神経の関与を明らかにした。本研究結果により、難治性の皮膚アレルギー疾患では神経ペプチドを標的とした新規治療法の開発が期待される。また、これまで知られていなかった末梢神経の働きを皮膚アレルギー疾患で明らかにしたことに学術的意義がある。

研究成果の概要(英文)：It is widely known that itching of the skin is mediated by the peripheral nerves. However, recent studies have shown that peripheral nerves interact with immune cells and may be involved in the pathogenesis of skin allergic diseases. In this research question, we investigated the role of peripheral nerves in cutaneous allergic diseases. The results showed that neuropeptides released from peripheral nerves are involved in contact dermatitis.

Translated with www.DeepL.com/Translator (free version)

研究分野：皮膚免疫学

キーワード：皮膚アレルギー疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

皮膚末梢神経が免疫細胞の機能を調整していることが近年報告された¹。皮膚末梢神経を除去したマウスではイミキモド誘発型乾癬様皮膚炎モデルの炎症が減弱する²。また、皮膚カンジダ感染では皮膚末梢神経が神経ペプチド CGRP を放出することで真皮樹状細胞の機能を亢進させ、感染防御に働く³。しかし一方で、皮膚末梢神経の伸長が観察されるアトピー性皮膚炎を始めとする皮膚アレルギー疾患での末梢神経の病態関与は不明である。

2. 研究の目的

接触皮膚炎モデルマウスを用いて、末梢神経と免疫細胞の関係を明らかとする。また、乾皮症モデルマウスを作成し、表皮内神経を二光子顕微鏡で評価する。

3. 研究の方法

除神経モデルは2種類存在する。薬剂的除神経(確立済み)は、TRPV1のアゴニストであるレシニフェラトキシン(RTX)を投与することにより、TRPV1の脱感作を引き起こす。TRPV1のアゴニストであるカプサイシンを点眼することによるwiping反応により脱感作が確認できる。また、後根神経節から末梢へ分布している神経を外科的に切除することで除神経が可能である。そこで、接触皮膚炎モデルにて除神経処置を行い、耳介腫脹、血清IgE、Th1、Th2、Th17細胞の解析を行う。またアレルギー性接触皮膚炎モデルを用いて同様の解析を行う。さらに、除神経処置による樹状細胞への影響を検討する。具体的には、FITC migration アッセイ、カエデマウスモデルを用いて、リンパ節に移入する樹状細胞の各分画数、活性化を評価する。さらに所属リンパ節におけるメモリーT細胞の数やTh1、Th2、Th17サイトカイン産生評価を行い、除神経処置を行ったモデルマウスでの樹状細胞の抗原提示機能を評価する。

上記 In vivo の解析で機能変化が見られた樹状細胞分画を抽出し末梢神経に作用する受容体を同定する。具体的には神経ペプチドであるCGRP、Substance P、Neuropeptide Y、Somatostatin、Vaso-active intestinal peptide それぞれの受容体である、Calrc1、Ramp1-3、Tacr1,2、Npy1r, 2r, 5r、Sstr1-5のmRNA発現を解析する。高発現分子に関して蛋白レベルの発現確認をFACSもしくは免疫染色にて行う。

乾皮症モデルに関しては、アセトン・エーテル・水塗布(AEW)を塗布し、RTX処理のあり・なし群で比較検討を行った。

4. 研究成果

薬剂的除神経(確立済み)は、TRPV1のアゴニストであるレシニフェラトキシン(RTX)これら2種類の除神経モデルにて、アレルギー性接触皮膚炎における末梢神経の働きを検証する。我々は既にアレルギー性接触皮膚炎が除神経で低下することを見出した。

また、アレルギー性接触皮膚炎モデルにて除神経処置を行った際、リンパ節に移入するCD11b陽性樹状細胞が減少していた。

除神経モデルを用いてDRGの解析を行った。その結果、PACAPの発現がコントロールマウスに比べ除神経を行ったマウスで有意に減少していることを見出した。また、ハプテン塗布した感作後のDRGでは、PACAPの発現が亢進していた。一方、樹状細胞のmRNAを解析した結果、PACAP受容体を発現していることを確認した。

最後に、除神経モデルで減弱した接触皮膚炎はPACAPの局所投与で改善されることが明らかとなった。さらに、乾皮症モデル(ドライスキンモデル)においては、コントロール群

に比べて多数の末梢神経が増加していることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Otsuka A, Nakashima C, Kabashima K
2. 発表標題 Sensory nerves promote cutaneous immune reaction by promoting dendritic cell functions.
3. 学会等名 The 7th International investigative dermatology, (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Atsushi Otsuka, Chisa Nakashima, and Kenji Kabashima
2. 発表標題 Sensory nerves enhance contact hypersensitivity reaction by promoting cutaneous dendritic cell functions via PACAP
3. 学会等名 日本研究皮膚科学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考