

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号： 32701  
研究種目： 奨励研究  
研究期間： 2020～2020  
課題番号： 20H00993  
研究課題名 ルテインによるTRPA1チャンネルの阻害効果を応用した慢性掻痒の補完代替療法

## 研究代表者

東海林 由巳子 (Syoji, Yumiko)

麻布大学・生命・環境科学部・研究生

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000円

研究成果の概要：慢性的な痒みによる不快感や過剰な掻破行動が患者に精神的・身体的ストレスをもたらし、QOLの低下に繋がることも問題視されており、慢性掻痒メカニズムの解明と治療薬開発は重要な課題である。これに関連して、アトピー性皮膚炎のマウスモデルにおいて、TRPA1チャンネルを阻害することにより慢性的な痒みが抑制されることが報告されている。食の生体調節機能を応用した疾病治療法として「補完代替医療」が期待されるなか、ルテインがTRPA1チャンネル活性を抑制することが報告されている。そこで、本研究では、ルテインがTRPA1チャンネルの阻害剤として機能し、慢性的な痒みの予防・緩和に効果があることを立証した。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

「医食同源」という概念が知られているが、科学的にみても食の作用は薬と同様に多くが化合物と生体分子との反応として理解されるようになってきた。ファイトケミカルも生体機能に重要であることが判明し、ファイトケミカルの生体機能が解明されつつある。本研究から、ルテイン投与により慢性の痒みによる引っ掻き行動が抑制されることが判明した。以上のことから、ルテインがTRPA1の阻害薬となり、慢性的な痒みに対する補完代替医療に貢献する可能性を強く示唆しており、その社会的な意義は非常に高い。

研究分野： 神経科学

キーワード： &amp;#25620;痒 TRPA1 ルテイン アトピー性皮膚炎

## 1. 研究の目的

痒みは自覚症状として最も重要な感覚の一つである。通常、蕁麻疹などの皮膚病変に伴って生じる急性的な痒みと、皮膚病変を伴わずに痒みのみが生じる慢性的な痒みがある。慢性的な痒みは、アトピー性皮膚炎をはじめとする炎症性皮膚疾患、腎臓・肝臓疾患などの全身性疾患、悪性腫瘍に付随して発症し、抗ヒスタミン薬の内服やステロイド薬外用に抵抗性を示すことから、難治性であることが多い。そのため、長期的な痒みによる不快感や過剰な掻破行動が患者に精神的・身体的ストレスをもたらし、QOL の低下に繋がることも問題視されており、慢性掻痒メカニズムの解明と治療薬開発はきわめて重要な課題となっている。これに関連して、Takahashi S et al. (2019)は、アトピー性皮膚炎のマウスモデルにおいて、TRPA1 チャンネルを阻害することにより、慢性な痒みが抑制されることを報告している。TRPA1 チャンネルは、後根神経（末梢知覚神経）や三叉神経の細胞体サイズの小さい侵害受容性 C 線維や A 線維に多くみられ、侵害受容性疼痛だけでなく炎症性疼痛にも関係している。また、末梢神経細胞以外にも全身の様々な部位に存在し、様々な機能を担っていることから、種々の疾患の創薬ターゲットとしても注目されている。近年、食の生体調節機能を応用した疾病治療法として「補完代替医療」が期待されるなか、申請者は緑黄色野菜に含まれるルテインが TRPA1 チャンネル活性を抑制することを明らかにしている。そこで、本申請課題では、ルテインが TRPA1 チャンネルの阻害剤として機能し、慢性な痒みの予防・緩和に効果があることを立証した。

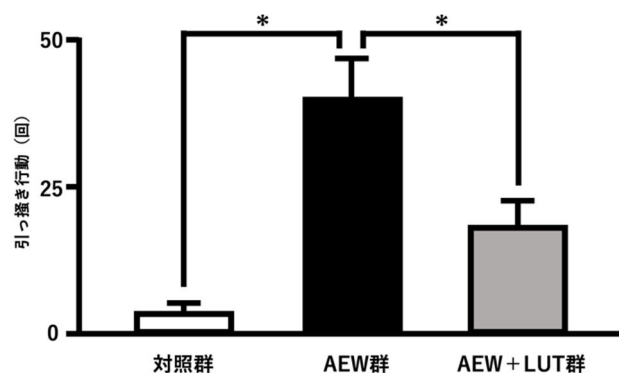
## 2. 研究成果

皮膚の乾燥は、老人性乾皮症や季節性乾皮症などの掻痒性疾患だけでなく、アトピー性皮膚炎などの激しいかゆみを伴う疾患に共通する症状である。アトピー性皮膚炎の掻痒マウスモデルでも皮膚の乾燥が認められる。そこで、本研究では、5 週齢の雄性 BALB/c マウスを用いて乾皮症による掻痒感覚を誘発して解析を行った。乾皮症による掻痒感覚の誘発法として、イソフルラン吸入麻酔下において右側頬部を剃毛し、剃毛部の皮膚にアセトンとエーテルの混液を含ませた脱脂綿を当て、その直後に水を含ませた脱脂綿を当てる操作を毎日 2 回繰り返した (AEW 群)。この処置により、最初の 2 日間の処置で皮膚の乾燥が進行し、3 日目から自発的な掻き動作が認められるようになった。ルテインによる痒みの緩和効果の検証には、掻痒モデル動物にルテイン (10mg/day/kg B.W.) を腹腔内投与し、その緩和効果を確認した (AEW+LUT 群)。痒みの評価には、肉眼観察による引っ掻き行動を計測した。エタノール+アセトンの塗布後、5 日目に透明なアクリルボックス (25×25×25cm) に入れた。その後、20 分間ボックス内での行動をビデオカメラで撮影した。撮影後、ビデオを再生して後肢による剃毛部の引っ掻き行動の回数を数えた。マウスの引っ掻き行動は非常に速いため、後肢を挙げて掻いた後に後肢の指先をボックス底面に静置するまでの行動を 1 回の引っ掻き行動として記録した。なお、剃毛部の皮膚に蒸留水を作用させた動物を対照群とした。

右図に実験開始 5 日目の対照群、AEW 群、AEW + LUT 群の引っ掻き行動の解析結果を示している。AEW を 5 日間塗布することにより、塗布部の皮膚を掻爬する回数が有意に増加した。ルテインを投与した AEW+LUT の引っ掻き行動は対照群レベルにまで有意に回復した。

アトピー性皮膚炎のマウスモデルにおいて、TRPA1 チャンネルを阻害することにより慢性な痒みが抑制されることが報告されている。日本では古来より

「医食同源」という概念が知られているが、科学的にみても食の作用は薬と同様に多くが化合物と生体分子との反応として理解されるようになってきた。ファイトケミカルも生体機能に重要であることが判明し、ファイトケミカルの生体機能が解明されつつある。ファイトケミカル的一种であるルテインは緑黄色野菜に含まれる成分であり、三叉神経節ニューロンに発現する TRPA1 チャンネルの興奮による  $Ca^{2+}$  の細胞内流入がルテインの前投与により抑制されるとの報告がある。以上の事から、LUT 投与が TRPA1 チャンネルを介した細胞内への  $Ca^{2+}$  流入を阻害することで、乾皮症による掻痒感覚が緩和されることが推察された。



主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
島津 徳人	(Shimazu Yoshihito)