

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 13 日現在

機関番号：24303

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22800053

研究課題名（和文）エストロゲンによる痒み調節機構の解明

研究課題名（英文）Mechanism of itchiness adjusting by estrogen

研究代表者

高浪 景子（TAKANAMI KEIKO）

京都府立医科大学 解剖学・生体構造科学 プロジェクト研究員

研究者番号：70578830

研究成果の概要（和文）：

エストロゲンは生殖や性行動などの機能調節だけでなく、体性感覚の調節に関与することが知られている。とくに、妊娠期間や更年期などのホルモン環境が変動する時期に、痒み感覚に変化がみられるが、女性ホルモンであるエストロゲンが痒み閾値を調節する機序については不明な点が多い。そこで、行動薬理学解析と組織学解析を行い、エストロゲンが痒み閾値調節に関与するか、ラットを用いて解析した。その結果、雌ラットにおいて体内エストロゲン濃度に依存して搔破行動の変化がみられた。また、エストロゲンが感覚神経系 CGRP の発現を制御し、痒み閾値を調節する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Estrogens are originally identified as the primary sex steroid hormone in females regulating reproductive function and sexual behavior. It has long been suggested that estrogens also have effects on the somatosensory system. It is generally and clinically well known that specific itch sensation is increased during the periods when circulating sex steroid hormone levels were dramatically changed such as pregnancy and climacterium. However, little is known whether itch threshold is related to estrogen level. In this study, we investigated the estrogen effects on itch sensation using behavioral pharmacological and histological analyses. Our results suggest that itch sensation is regulated by the circulating estrogen level in female rats, and raise the possibility that estrogens may regulate itch sensation by changes in CGRP expression in somatosensory system.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	0	0	0
2011 年度	1,260,000	378,000	1,638,000
2012 年度	1,160,000	348,000	1,508,000
年度			
年度			
総計	2,420,000	726,000	3,146,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学一般

キーワード：エストロゲン・痒み・搔破行動解析・起痒物質

### 1. 研究開始当初の背景

エストロゲンは生殖や性行動などの機能調節だけでなく、体性感覚の調節に関与することが知られている。とくに、妊娠期間や更年期などのホルモン環境が変動する時期に痒み感覚に変化がみられるが、女性ホルモンであるエストロゲンが痒み閾値を調節する機序については不明な点が多い。痒みは非常に不快な感覚で身体的・精神的負荷を与えるが、根本的治療法はなく、現在のところ、ステロイド薬や抗ヒスタミン薬などの抗炎症薬が用いられている。

### 2. 研究の目的

臨床的・一般的に妊娠期間や更年期などのホルモン環境が変動する時期に痒み感覚に変化がみられることが知られているが、その機序は不明な点が多い。そこで、実験動物モデルであるラットを用いて、体内エストロゲン濃度に依存して、痒み閾値が変化するか、搔破行動解析を行い、明らかにする。また、感覚神経において、エストロゲンを始めとする女性ホルモンが痒み関連分子の発現を制御し、痒みの調節を行うと考え、痛覚・痒覚関連分子である calcitonin gene-related peptide (CGRP) に着目し、組織学解析を行い、エストロゲンによる痒み調節機構の解明を目的とする。

### 3. 研究の方法

(1) まず始めに、エストロゲン受容体が感覚神経に発現するか明らかにするために、雌雄成熟ラットの脊髄後根神経節(DRG)を採取し、免疫組織化学法を用いて、核内エストロゲン受容体 Estrogen Receptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ )と膜結合型エストロゲン受容体 G Protein-Coupled Receptor 30 (GPR30)の発現と局在を調べた。

(2) エストロゲンが痒み閾値を調節するか明

らかにするために、痒みの指標となる搔破行動解析(Kuraishi *et al.*, 1995, *Eur J Pharmacol.*)を行った。1時間のビデオ撮影を行い、ラットが起痒物質投与部位に対し、後肢を持ち上げて搔いた回数(搔破回数)、搔いた時間(搔破時間)、搔き始めるまでの潜時を計測した。ラットは成熟雄群・雌群・卵巣摘出した長期去勢雌(OVX)群・去勢後に持続的に長期エストロゲンを投与した雌(OVX+E)群の4群に分け、種々の起痒物質(Histamine, 5-HT, Chloroquine)を後頸部の皮内に投与した。

(3) 痒みに対するエストロゲン作用の神経機構を明らかにするために、痒み関連分子 CGRP に着目し、免疫組織化学法を用いて、DRG における CGRP 免疫陽性細胞数の割合と、中枢性軸索入力部位である脊髄後角における CGRP 免疫陽性強度を、4群(雄群・雌群・OVX群・OVX+E群)において解析した。

### 4. 研究成果

(1) 痒みの伝達に関与する DRG 小型細胞にエストロゲン受容体が発現するか免疫組織化学法を用いて解析したところ、雌雄成熟ラットの DRG において、核内エストロゲン受容体 ER $\alpha$  は核内に、膜結合型受容体 GPR30 は細胞質に発現が確認された。

(2) エストロゲンが痒み閾値を調節するか明らかにするために、痒みの指標となる搔破行動解析を行った結果、Histamine, 5-HT, Chloroquine 投与により、雌群・OVX+E群は雄群に対して搔破回数・搔破持続時間が増加したが、OVX群と雄群間で差はみられなかった。

(3) 痒みに対するエストロゲン作用の神経機構を明らかにするために、痒み関連分子 CGRP の発現を免疫組織化学法により解析したところ、DRG における CGRP 免疫陽性細

胞数と脊髄後角における CGRP 免疫陽性強度に OVX 群と OVX+E 群間で差が認められた。

臨床的・一般的には女性ホルモンの変動する時期に痒み閾値が変化することが知られているが、本研究では、行動薬理学解析を行い、雌ラットにおいて体内エストロゲン濃度により痒みの感受性が変化することを見出すことができた。組織学解析より、雌ラットにおいて、エストロゲンが感覚神経系 CGRP の発現を制御し、痒み閾値を調節する可能性が示唆された。

今後は CGRP 受容体拮抗薬を感覚神経を標的に投与し、体内エストロゲン濃度に依存して変化した痒み閾値に変化がみられるか、行動薬理学解析を行う。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

- (1) Y Hirahara, K-I Matsuda, H Yamada, A Saitou, S Morisaki, K Takanami, JM Boggs, and M Kawata. "G protein-coupled receptor 30 contributes to improved remyelination after cuprizone-induced demyelination." *GLIA* 2013; 61: 420-431. DOI: 23281138 査読有
- (2) M Li, M Masugi-Tokita, K Takanami, S Yamada, and M Kawata. "Testosterone has Sublayer-Specific Effects on Dendritic Spine Maturation Mediated by BDNF and PSD-95 in Pyramidal Neurons in the Hippocampus CA1 Area." *Brain Research* 2012; 1484: 76-84. DOI: 23010313 査読有
- (3) H Sakamoto, H Takahashi, K-I Matsuda, M Nishi, K Takanami, M Ogoshi, T Sakamoto, and M Kawata. "Rapid signaling of steroid hormones in the vertebrate nervous system." *Frontiers in Bioscience* 2012; 17: 996-1019. DOI: 22201787 査読有

[学会発表] (計 8 件)

- (1) K Takanami, H Sakamoto, K-I Matsuda, K Satoh, K Inoue, S Yamada, T Tanida, T Oti,

T Sakamoto, M Kawata. "Distribution of gastrin-releasing peptide in the trigeminal sensory system." The 36th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. Kyoto international conference center, Kyoto, Japan. Jun 20-23 2013 査読有

- (2) 高浪景子, 松田賢一、坂本浩隆、井上海平、河田光博「三叉神経におけるガストリン放出ペプチドの発現解析」、第 118 回日本解剖学会全国学術集会、かがわ国際会議場、香川、2013 年 3 月 28 日-30 日、査読有
- (3) 高浪景子、坂本浩隆、松田賢一、佐藤慧太、井上海平、山田俊児、谷田任司、越智拓海、坂本竜哉、河田光博「かゆみの伝達に関わる一次感覚神経の組織学解析」、第 3 回日本行動神経内分泌研究会西日本支部会、岡山大学、岡山、2013 年 3 月 8 日、査読有
- (4) 高浪景子、松田賢一、坂本浩隆、井上海平、河田光博「ラット感覚神経系における痒み関連分子ガストリン放出ペプチドの局在」、第 39 回日本神経内分泌学会学術集会、北九州国際会議場、福岡、2012 年 9 月 28 日-29 日、査読有
- (5) K Takanami, K-I Matsuda, H Sakamoto, K Inoue, M Kawata. "The role of estrogens in rat scratching behavior." The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. Nagoya congress center, Nagoya, Japan. Sep 18-21 2012 査読有
- (6) 高浪景子、松田賢一、坂本浩隆、井上海平、河田光博「痒覚調節に関わる性ホルモンの作用」、第 17 回日本行動神経内分泌学研究会、関西セミナーハウス、京都、2012 年 8 月 30 日-9 月 1 日 査読有
- (7) M Li, M Masugi-Tokita, K Takanami, S Yamada, M Kawata. "Testosterone regulates hippocampal dendritic spine morphology by

enhancing brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression level.” The 14<sup>th</sup> international congress of histochemistry and cytochemistry. Kyoto International Conference Center. Aug 29 2012 査読有

- (8) 高浪景子、松田賢一、坂本浩隆、井上海平、河田光博「かゆみに対するエストロゲンの作用」、第 117 回日本解剖学会全国学術集会、山梨大学、山梨、2012 年 3 月 26-28 日 査読有

[その他]

ホームページ等

<http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/anat1/index.html>

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

高浪 景子 (takanami keiko)

京都府立医科大学 解剖学・生体構造科学

プロジェクト研究員

研究者番号：70578830

### (2)研究分担者

該当なし

### (3)連携研究者

該当なし