

平成 26 年 5 月 27 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590708

研究課題名(和文)アトピー性皮膚炎における痒みとその制御

研究課題名(英文)Control itch in atopic dermatitis

研究代表者

天野 博雄 (AMANO, HIROO)

群馬大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：70302487

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：アトピー性皮膚炎モデルマウスを用いて神経、免疫、皮膚のクロストークに関する研究を行った。このモデルマウスはダニ・埃の多い環境下では掻破行動が生じ、皮膚炎を発症するが、清潔な環境では皮膚炎を発症しない。しかし、ストレスを与えると清潔な環境下でも掻破行動が生じアトピー性皮膚炎を発症した。ストレス負荷時には脳中オピオイド発現量が増加し、末梢血・脾臓中NK細胞数は減少した。これらの研究結果より、オピオイド発現量やNK細胞を制御することは、痒みを抑えアトピー性皮膚炎症状を改善する可能性があることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Atopic dermatitis is a common pruritic inflammatory skin disease. It has been well recognized that environmental factors such as mites and dusts and psychological stress exacerbate atopic dermatitis. We have demonstrated that psychological stress by itself can induce scratching behaviour and trigger atopic dermatitis-like skin changes in atopic dermatitis model mice, NC/Nga. Psychological stress decreased peripheral blood and spleen NK cells, and the mRNA expression of kappa-opioid receptors in brain. On the other hand, psychological stress increased the mRNA expression of u-opioid receptors in brain. Our data suggest that the control of opioid receptor expression and NK cell profile may suppress stress-induced scratching behavior, and lead to a new treatment of atopic dermatitis.

研究分野：境界医学

科研費の分科・細目：7004

キーワード：atopic dermatitis itching stress opioid

1. 研究開始当初の背景

アトピー性皮膚炎(AD)における痒みの発生機序はヒスタミン、トリプターゼ、神経ペプチドなど様々なメディエーターさらにマスト細胞、好酸球などの炎症細胞が関与していると言われている。しかし痒みの正確な機序はまだまだ明らかにされていない。これまで痒みは末梢性の痒みが主体に研究されてきたが、オピオイドを代表とする中枢性の痒みの存在も注目されている。オピオイドは精神的ストレスあるいは透析患者に生じる痒みの際の重要な原因物質と考えられている。

2. 研究の目的

本研究では AD における痒みの抑制、皮膚炎発症の制御を目的とする。本研究では AD モデルマウスである NC/Nga マウスを用いた。NC/Nga マウスはダニ、ほこりのない SPF 環境下では掻破行動、皮膚炎がみられないが、コンベンショナルな環境下では掻破行動および皮膚炎が発症するという特徴をもつ。また、NC/Nga マウスでは精神的ストレスを加えることで痒みが生じ、掻破行動がみられる。一方、NC/Nga 以外のマウスではストレス負荷により掻破行動、皮膚炎とも生じない。このことから、遺伝的に AD の素因がある NC/Nga マウスでのみ精神的なストレスにより痒みと掻破行動が生じ、AD が発症することが示唆される。また、視床下部から放出される corticotropin-releasing factor (CRF) は、ストレスによる痒みを抑制する (Neuropsychopharmacology (2008) 33, 566-573)。この CRF による痒み抑制機序にオピオイド受容体、NK 細胞や制御性 T 細胞などの免疫細胞が関与している可能性が考えられる。これまでの研究で、 μ オピオイドが痒み惹起、オピオイドが痒み抑制と考えられている。今回、ストレスにより AD を発症した NC/Nga マウスを用いて、脳中および皮膚オピオイド受容体発現量をはじめとする神

経内分泌的検討および制御性 T 細胞、NK 細胞をターゲットにした免疫学的検討を行い、精神的ストレスおよび AD の痒みの発症機序、さらには CRF のかゆみの抑制機序を解明し、AD をはじめとする痒痒性皮膚疾患の治療に結びつけることを研究する。

3. 研究の方法

はじめに、精神的ストレスを負荷することにより痒み、掻破行動、湿疹病変が生じるかについて、湿疹の出現していない SPF NC/Nga マウスを用いて実験を行った。ついで、精神的ストレスにより生じる痒みおよび AD 様症状が CRF により抑制される際に、脳中および表皮のオピオイド受容体の発現がどのように変化するか、あるいは皮膚組織、脾細胞が免疫学的にどのような変化が生じるか検討した。すなわち、脳および表皮から mRNA を採取しオピオイド μ 、および CRF 受容体の mRNA 量、血清ステロイド値を測定し、ストレスによる視床下部-下垂体-副腎皮質系(HPA axis)の反応の変化と脳・皮膚のオピオイド受容体発現量の相互関係を研究する。さらに、血清中あるいは脾臓・リンパ節の単核球からのサイトカイン産生量、またフローサイトメトリーを用いて制御性 T 細胞、B 細胞、NK 細胞などのプロファイルの変化、皮膚病変部のマスト細胞を調べる。さらに CRF、オピオイドレセプター阻害剤を投与したのちストレスを負荷し、掻破行動あるいは AD 発症に対する効果についても検討する。その後、同様に脳および皮膚を採取し mRNA を分離する。さらに、CRF および μ 、 δ -オピオイド受容体 mRNA 量を real-time PCR 法を用いて測定する。同時に血清中のコルチコステロン濃度を測定し、ストレス応答に対する反応を検討する。

4. 研究成果

NC/Nga マウスでは SPF 環境下であっても精神

的なストレスにより痒みと搔破行動が生じ、AD が発症することを確認した(図)。また、視床下部から放出される corticotropin-releasing factor (CRF) は、ストレスによる痒みを抑制した(下図、Neuropsychopharmacology (2008) 33, 566-573 より引用)。



さらに、NC/Nga マウスでは、湿疹の生じていない SPF 存在下であっても、他の系統のマウスと比較して、培養脾細胞中からの IL-4 産生が軽度上昇し、IL-10、IFN- γ 産生が減少していた。このことは NC/Nga マウスでは湿疹発症前より、Th2 サイトカイン抑制系が低下していることを示している。そしてストレスの刺激によりさらに Th2 へのシフトが強められていることが示唆された。

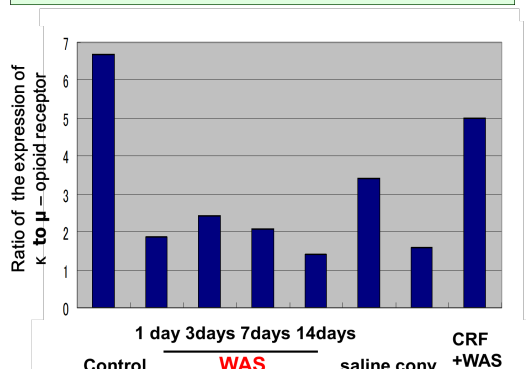
また、脳中・皮膚オピオイドの関与も考えられているため、オピオイド mRNA 量を測定した。その結果、私たちは、NC/Nga マウスでは、脳中の μ/κ 比が痒みと強く相関していることを証明した(右図)。すなわち、ストレス負荷により脳中の μ/κ 比が上昇すること、この上昇に対して、CRF は抑制的に調整していることが証明できた。一方、皮膚では検出感度以下であった。

次に、フローサイトメトリーを用いて、制御性 T 細胞、B 細胞、NK 細胞について検討した。これらの検討の結果、ストレス負荷により末梢血および脾臓中の NK 細胞は減少し、それに伴い NK 細胞由来のサイトカイン量も変動した。一方、制御性 T 細胞のプロファイルについてはストレス負荷前後で明らかな差はみられなかった。

サイトカインとオピオイドとの相互作用については今後の検討課題であるが、この相互

作用を解明すること、オピオイド、NK 細胞を制御することは痒みを抑制し、湿疹の改善に繋げるなど新たな治療方法に結びつく可能性が示唆された。

mRNA expression of μ, κ -opioid receptor



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

{ 雑誌論文 } (計 0 件)

{ 学会発表 } (計 2 件)

2nd Eastern Asia Dermatology Congress

Amano H, Kishi C, Yasuda M, Akiyama H, Ishikawa O

Brain opioid receptor responses to psychological stress in atopic dermatitis model mice, NC/Nga.

2012.6.13-15 Beijing, China

The 22nd World Congress of Dermatology

Amano H, Kishi C, Yasuda M, Negishi I, Akiyama H, Ishikawa O

Brain opioid receptor responses to psychological stress in atopic dermatitis model mice.

22nd World Congress of Dermatology

2011.5.27-29 Seoul

{ 図書 } (計 0 件)

{ 産業財産権 }
出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

天野 博雄 (AMANO, Hiroo)
群馬大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：70302487

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：