

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860900

研究課題名(和文)アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける痒み刺激時のMRIによる脳内活動の同定

研究課題名(英文)Detection of brain activity in the atopic dermatitis model mouse by itch stimuli

研究代表者

石氏 陽三(Ishiuji, Yozo)

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：20366199

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：今回、我々は、急性かゆみモデルマウスとアトピーモデルマウスを用いて、その脳内活動の差をマンガン造影MRI法(manganese-enhanced magnetic resonance imaging, MEMRI)で評価した。急性かゆみモデルマウスにおいては、痒み刺激時に運動野、前帯状回、側坐核などで有意に活動が上昇していた。また、痒みの認知に重要な部位である腕傍核におけるc-Fos染色陽性細胞もコントロールと比較して、多くみられた。なお、アトピーモデルマウスに関しては、現在、解析中である。

研究成果の概要(英文)：Recently, it is reported that the central sensitization is important for this condition. It is reported that brain processing of itch in patients with atopic dermatitis is differ from that of healthy subjects. However, the brain processing of the mouse of atopic dermatitis model is unknown. In the current study, we investigate the brain processing of itch in mouse. We examine the brain activity in the acute itch model mouse and atopic dermatitis model mouse by manganese-enhanced magnetic resonance imaging, MEMRI. For acute itch model, the brain activation by itch stimuli was detected in the motor cortex, anterior cingulate cortex and nucleus accumbens. In addition, the number of c-Fos positive cells in parabrachial neurons were increased. Atopic model mouse data are currently under analysis and will be expected to give the new results.

研究分野：皮膚科学，神経科学

キーワード：痒み アトピー性皮膚炎 C57BL6Jマウス NCNga マウス マンガン造影MRI法 c-Fos染色

1. 研究開始当初の背景

アトピー性皮膚炎は痒痒性皮膚疾患で、その難治性の痒みにより患者の QOL が著しく低下している。また、通常は、痒みを抑制するような刺激でも痒みが増強してしまう痒み過敏状態を呈していることが分かっている¹⁾。近年、その原因として、皮膚のみならず中枢神経の感作が示唆されている。以前に我々は、ヒトのアトピー性皮膚炎患者においてヒスタミン誘発性の痒みが異なった脳活動を引き起こすことを証明している²⁾。そのような中枢性に感作された状態において、各刺激時の中枢伝達機構が、健常人と異なる可能性が高い。しかし、脳を含めた中枢神経の評価は、他に代替方法がなく、マウスに代表される動物モデルでの実験が必要不可欠である。

2. 研究の目的

(1)痒み過敏状態にあるアトピー性皮膚炎モデルマウスにさまざまな痒み刺激を与え、脳の活動がどのように変化するかをマンガン造影 MRI 法 (manganese-enhanced magnetic resonance imaging, MEMRI) で検証する。この実験によりマウスの痒み中枢の同定、健常マウスとアトピー性皮膚炎モデルマウスの脳活動の相違を明らかにする。
(2)痒み中枢の重要部位の一つである腕傍核が挙げられる。さまざまな痒み刺激時の同部位の活動の有無を特異的に調べるため、c-Fos 染色を行う。

3. 研究の方法

(1) MEMRI

各マウスに MRI 撮像前 24 時間前に MnCl₂ 溶液を尾静脈内に 1 時間投与する。その 23 時間後に MRI の撮像を行う。MRI 撮像 2 時間前に各痒み刺激を与える。MRI 撮像は、小動物用デジタル MRI 装置 (Bruker 社製 BioSpec94/20USR) で行った。

急性痒痒モデルマウスである C57/BL6J マウスに後頸部正中部に各かゆみ刺激物質を皮内投与した。刺激物質は、ヒスタミン、クロロキン、生食である。アトピーモデルマウスは、NC/NgaTndCrlj マウスに対し、週二回のピオスタ外用処置を合計 6 回行い作成する。アトピー性皮膚炎モデルマウス (NC/NgaTndCrlj) に関しては、現在、解析中である。

(2) c-Fos 染色

急性痒痒モデルマウスである C57/BL6J マウスに後頸部正中部に各かゆみ刺激物質を皮内投与した。刺激物質は、ヒスタミン、クロロキン、生食である。その後、c-Fos 抗体で免疫染色後、顕微鏡観察で腕傍核における c-Fos 陽性細胞の比較検討を行った。なお、アトピー性皮膚炎モデルマウス (NC/NgaTndCrlj) の同部位の C-Fos 染色に関しては、現在、実験継続中である。

4. 研究成果

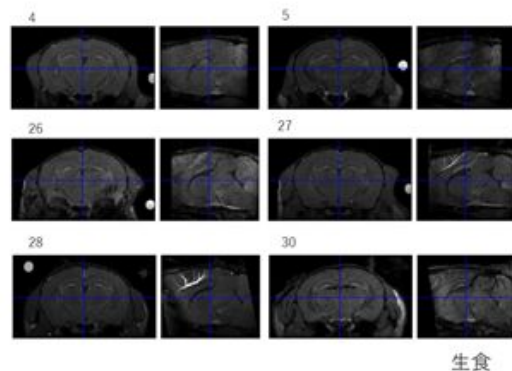
(1) MEMRI

各刺激 (生食、ヒスタミン、クロロキン) 後の脳活動の結果を示す。

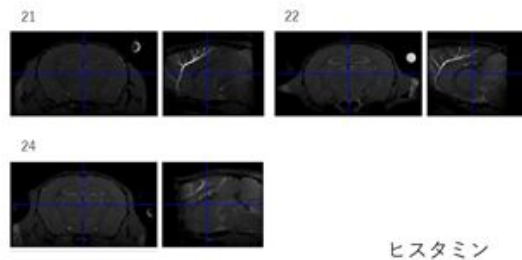
急性痒痒モデルマウスである C57/BL6J マウスにおいては、ヒスタミン刺激時には、コントロールである生理食塩水刺激時と比較し、明らかな脳の活動は、見られなかった。

一方、クロロキン刺激時は、人間の痒みの認知に重要と考えられている運動野、前帯状回、側坐核に強い活動がみられた。これらは、マウスにおけるかゆみ刺激時の活動を反映していると考えられた。なお、アトピー性皮膚炎モデルマウス (NC/NgaTndCrlj) に関しては、現在、解析継続中である。

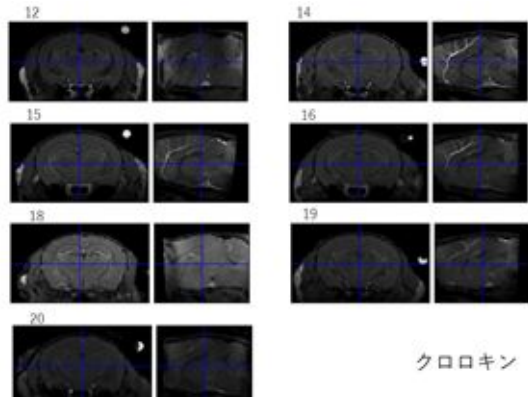
(1-1)生理食塩水刺激後



(1-2)ヒスタミン刺激後



(1-3)クロロキン刺激後



6 . 研究組織

(1)研究代表者

石氏 陽三 (Ishiuji Yozo)

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：20366199