

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2014～2015

課題番号：26893128

研究課題名(和文)末梢神経と免疫細胞のクロストーク～皮膚掻痒のメカニズム解析を目指して～

研究課題名(英文)The crosstalk between peripheral nerves and immune cells in the pathogenesis of pruritic skin diseases.

研究代表者

中嶋 千紗(Nakashima, Chisa)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：50733573

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：掻痒は生活の質を低下させる身体症状の一つである。特に既存の治療では効果が不十分な事から新規治療法の開発は緊要の課題である。

これまでにアトピー性皮膚炎(AD)患者や乾皮症患者では多数の知覚神経線維が表皮内に侵入し、増生する。そこで我々は、皮膚透明化(CUBIC)の手法を用い、様々なマウスアレルギー性皮膚炎モデルにおける皮膚内の末梢神経の動態を観察した。イミキモド誘発乾癬様皮膚炎モデルにおいても、病変部の表皮内に神経線維の増生を認めた。また、VEGF-Aが表皮内神経線維の増生を促し、乾癬モデルマウスにおける掻痒の病態形成に関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Epidermal hyperinnervation is one commonly discussed factor underlying pruritus in the patients with atopic dermatitis (AD). Overexpression of axonal guidance molecules in the epidermis has been reported to regulate epidermal hyperinnervation, which elongates the nerve fibers into the epidermis and is considered to drive the pruritic sensation. Vascular endothelial growth factor (VEGF), which regulates blood and lymphatic vessels development, is known to be involved in the pathogenesis of psoriasis. Moreover, VEGF-A has a neurotrophic effect, which causes profuse neurite outgrowth of the dorsal root ganglion. To address the mechanism of pruritus in psoriasis, we used an imiquimod (IMQ)-induced psoriasiform dermatitis mouse model. Our study suggests that the upregulation of VEGF-A in the IMQ-induced psoriasiform dermatitis mouse model promotes epidermal hyperinnervation. These findings suggest that VEGF-A may be involved in the pathophysiology of pruritus in psoriasis.

研究分野：皮膚科

キーワード：皮膚 掻痒

1. 研究開始当初の背景

健康なヒトの皮膚では知覚神経線維は主として、表皮直下および真皮内に分布している。一方で、アトピー性皮膚炎患者や乾皮症患者では多くの知覚神経線維が表皮内に侵入し、増生する。表皮内に増生した神経線維は、外界からの刺激に対して、容易に反応しやすくなり痒み増悪の原因となることが報告されている。また、アトピー性皮膚炎患者の増加した末梢神経の周りには、多数の好酸球が浸潤していることも知られている。

近年注目されている起痒に重要な物質として新しいタイプのサイトカインとしてインターロイキン 31 (IL-31) や TSLP という物質が報告されている。IL-31 は主に Th2 細胞から分泌される IL-6 サイトカインファミリーの一員であり、アトピー性皮膚炎や気管支炎・肺炎、寄生虫腸炎など Th2 型免疫応答や発症に重要とされている。肥満細胞からも分泌されることは知られているが、好酸球や好塩基球が分泌するかどうかは明らかではない。また、TSLP は主に上皮細胞によって産生される IL-7 様サイトカインで、AD 患者の皮膚や気管支喘息患者の気道上皮で発現が上昇しており、アレルギー反応におけるマスタースイッチとして作用することが示唆されている。いずれのサイトカインも末梢神経に直接受容体が発現しており、投与により著明な搔破行動の増加を認める。しかしながら、このような新規起痒物質と神経伸長および免疫担当細胞との関係性は不明である。

2. 研究の目的

搔痒は生活の質 (quality of life, QOL) を低下させる身体症状の一つである。特に難治性の搔痒は QOL を著しく低下させ、既存の治療では効果が不十分な事から新規治療法の開発は緊要の課題である。搔痒を

そこで申請者は、皮膚搔痒時の末梢神経の動態と免疫担当細胞との関係性に着目し、遺伝子改変マウスを用いて解析を行い、皮膚搔痒の病態解明を目指す。

3. 研究の方法

(1) 皮膚透明化 (CUBIC) の手法の確立
これまでに報告されている方法を参考に、マウス皮膚およびヒト皮膚の透明化の手法を確立した (文献 1)。



左：ヒト皮膚
右：マウス耳介皮膚

(2) イミキモド誘発乾癬様皮膚炎モデルにおける観察

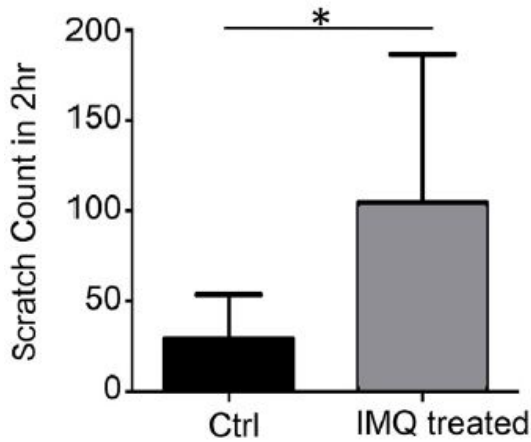
そこで上述の手法を用い、様々なマウスアレルギー性皮膚炎モデルにおける皮膚内の末梢神経の動態を二光子励起顕微鏡で観察した。

4. 研究成果

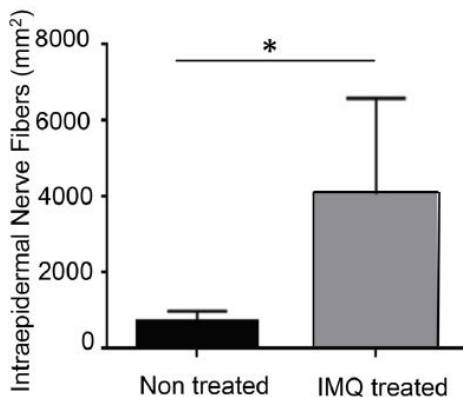
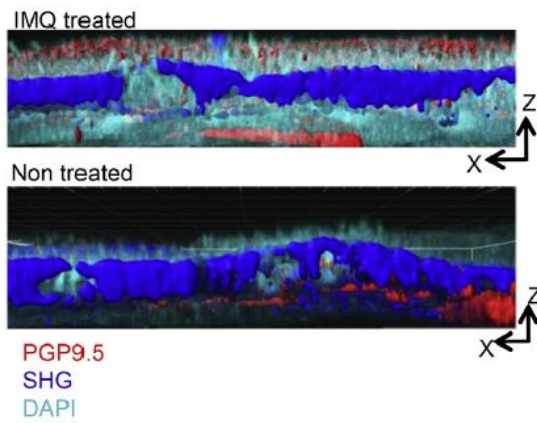
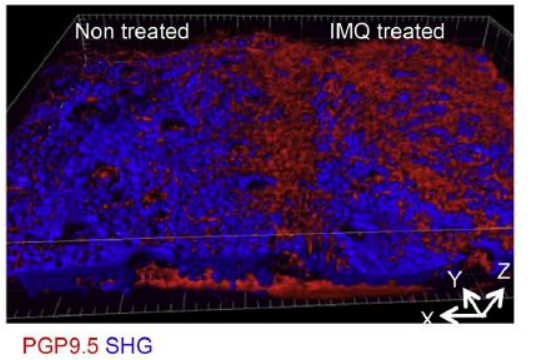
(1) 尋常性乾癬モデルであるイミキモド誘発乾癬様皮膚炎モデルにおける検証

臨床的に、尋常性乾癬患者はアトピー性皮膚炎患者に比べて、搔痒の訴えは多くないものの、しばしば搔痒を訴える患者に遭遇する。まず、イミキモド誘発乾癬様皮膚炎モデルにおいて、搔破行動を認めるかどうか、検討した。

下記のとおり、イミキモド誘発乾癬様皮膚炎モデルでは、搔破行動の増加を認めた。



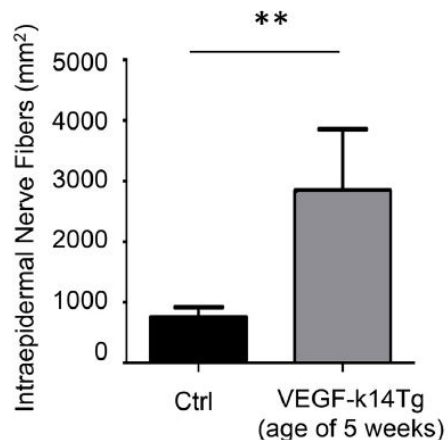
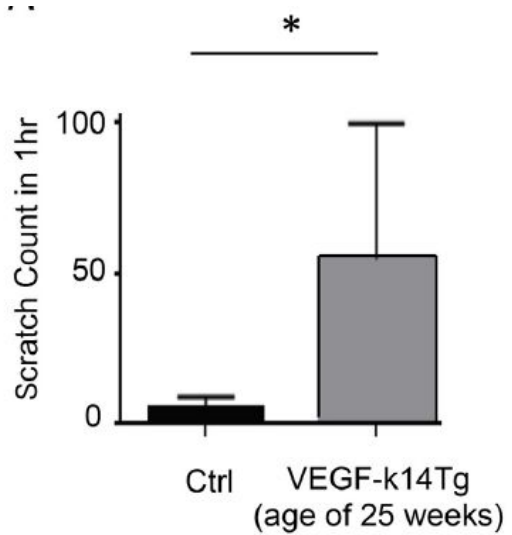
続いて、病変部の神経線維の増生の有無を二光子励起顕微鏡を用いて検証した。



アトピー性皮膚炎モデルの時と同様に、イミキモド誘発乾癬様皮膚炎モデルにおいても、病変部の表皮内に神経線維の増生を認めた。

一方で、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) が乾癬の炎症に関与し、抗 VEGF 抗体が乾癬の皮膚病変を改善させるとの報告がある。さらに、VEGF には、脊髄後根神経由来神経細胞の神経突起の伸長に関わるとの報告もあり、乾癬の掻痒メカニズムにおける、VEGF の役割について検討した。

免疫組織学的解析において、掻痒のある乾癬患者の病変部では VEGF-A の産生を認めた。また、イミキモド誘発乾癬様皮膚炎モデルにおいても、皮膚局所での VEGF 産生が亢進していた。さらに、ケラチノサイト特異的 VEGF 過剰発現マウスでは、イミキモド誘発乾癬様皮膚炎は悪化し、表皮内神経線維の増生も認めた。



以上のことから、イミキモド誘発乾癬様皮膚炎モデルにおいて、VEGF-A が表皮内神経線維の増生を促し、掻痒の病態形成に関与している可能性が示唆された。

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2件)

1. Lai San Wong, Otsuka A., Yamamoto Y., Nonomura Y., Nakashima C., Honda T., Dainichi T., Kitoh A., Nakajima S., Hirakawa S., Miyachi Y., and Kabashima K. Vascular endothelial growth factor partially induces pruritus via epidermal hyperinnervation in imiquimod-induced psoriasiform dermatitis in mice *J. Dermatol. Sci.* 2016; in press.
2. Tanizaki H., Nakashima C., Shimizuhira C., Miyachi Y., and Kabashima K. Performance comparison of a novel intradermal injection system with the Mantoux technique. *J. Dermatol. Sci.* 2015; 79:310-313.

〔学会発表〕(計2件)

3. ○Nakashima C., Otsuka A, Kabashima K. Role of basophils and eosinophils in the development of pruritus. Keystone Symposia Immunity in Skin Development, Homeostasis and Disease, Tahoe City, USA (Feb. 2016)
4. ○Nakashima C., Otsuka A, Egawa G, Tanizaki H, Miyach Y, Kabashima K. Role of basophils and eosinophils in the development of pruritus. 第40回日本研究皮膚科学会、岡山 2015年12月

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)
取得状況(計0件)

〔その他〕
ホームページ等
特になし

6. 研究組織

(1)研究代表者

中嶋千紗(NAKASHIMA CHISA)

京都大学大学院医学研究科・皮膚科
助教

研究者番号: 50733573