

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10247

研究課題名（和文）エンドセリン-1のアトピー性皮膚炎における炎症やかゆみへの影響—その機序の解明—

研究課題名（英文）Effect of endothelin-1 on pruritus and inflammation of atopic dermatitis

研究代表者

中原 真希子（Nakahara, Makiko）

九州大学・医学研究院・助教

研究者番号：80530120

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：エンドセリン-1がアトピー性皮膚炎の病態にどのように関わっているかを、炎症・かゆみに着目して解析を行った。ダニ抗原塗布によるアトピー性皮膚炎マウスモデルを作成し、エンドセリン-1受容体阻害剤を皮疹部に連日外用した。エンドセリン-1受容体阻害剤はアトピー性皮膚炎マウスモデルの皮膚炎スコアやかゆみ・掻破行動や血清中の重症度マーカーTARCも有意に抑制した。エンドセリン受容体阻害剤の外用が、アトピー性皮膚炎の治療薬となりうる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アトピー性皮膚炎（AD）は非常に頻度の高い疾患の一つであり、ADの発症や病態には複数の因子が互いに影響を及ぼしあい複雑に関与している。ET-1は元来血管収縮作用のある物質として発見されたペプチドで、ADの発症や炎症などへのET-1の関与についてはこれまでほとんど報告されてこなかったが、今回の成果からET-1がADの病態へ深く関与していることが推測された。今後は、治療薬の開発など臨床応用も期待され、ADだけでなく、AD以外の炎症やかゆみを伴う疾患での応用にも広く寄与できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We hypothesized that the inhibition of EDN1 might be useful for treating atopic inflammation and itch and investigated the effects of the topical application of the EDN1 receptor antagonist bosentan on the skin inflammation and itch in a murine AD model. We analyzed the mite-induced AD-like NC/Nga murine model, which was topically applied with bosentan or ethanol control every day for 3 weeks. Topical application of bosentan significantly attenuated the development of mite-induced AD-like skin inflammation, scratching bouts, and serum level of thymus and activation regulated chemokine in NC/Nga mice. Bosentan application also significantly reduced the gene expression of Il13, Il17, and Ifng in the treated lesions. EDN1 plays a significant role in mite-induced inflammation and itch. Topical bosentan is a potential protective candidate for AD.

研究分野：皮膚科

キーワード：アトピー性皮膚炎 かゆみ エンドセリン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis: AD) はアレルギーといわれる外来抗原に対する皮膚における過剰な免疫応答であり、かゆみを伴う湿疹を病変の主体とする疾患である。その発症や病態には、皮膚バリア機能の異常、免疫学的異常、痒み・知覚神経の異常などの複数の因子が互いに影響を及ぼしあい複雑に関与している。AD のかゆみに関して、多くの起痒物質が AD のかゆみに関与しかゆみを起こしていることが明らかになった。しかし、治療中にもかかわらず、湿疹やかゆみにより QOL が障害されている例も多いため、更なるメカニズムの解明や新たな治療法の開発が待たれている。

AD の炎症やかゆみに関与する因子の一つとして、エンドセリン-1 (endothelin-1: ET-1) に注目し解析を行った。ET-1 はマウスやヒトにおいてヒスタミン非依存性のかゆみを起こし、血清の ET-1 濃度は AD の皮疹の重症度やかゆみの程度と相関する。さらに、ET-1 は AD モデルマウスやヒト AD 患者の表皮に高発現しており、AD の炎症に重要とされる IL-25 と相互増強作用を持ち AD の炎症に関与していることより、ET-1 が AD の病態に深くかかわっていることが推測される。

2. 研究の目的

本研究では ET-1 が AD の病態にどのように関わっているかを、炎症・かゆみにそれぞれ着目してさらに解析を進め、AD への治療応用へと展開するための基盤を確立することが目的である。

3. 研究の方法

1) ET-1 受容体阻害薬投与による AD マウスモデルの皮膚炎に及ぼす影響

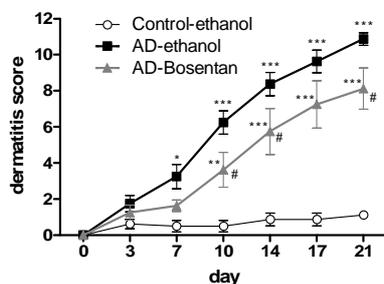
ダニ抗原の連続塗布により生じる AD マウスモデルに ET-1 受容体阻害剤を投与し、皮膚炎の変化を解析する。

2) ET-1 の表皮内神経伸長作用の解析

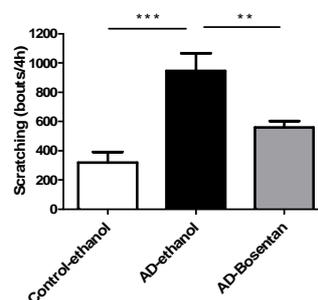
かゆみに関与する末梢神経の細胞体である後根神経 (Dorsal root ganglion: DRG) 細胞を用いて神経伸長の直接作用を有するか検討する。

4. 研究成果

1) ET-1 受容体阻害薬の外用は AD マウスモデルの皮膚炎の臨床症状を軽快させた。



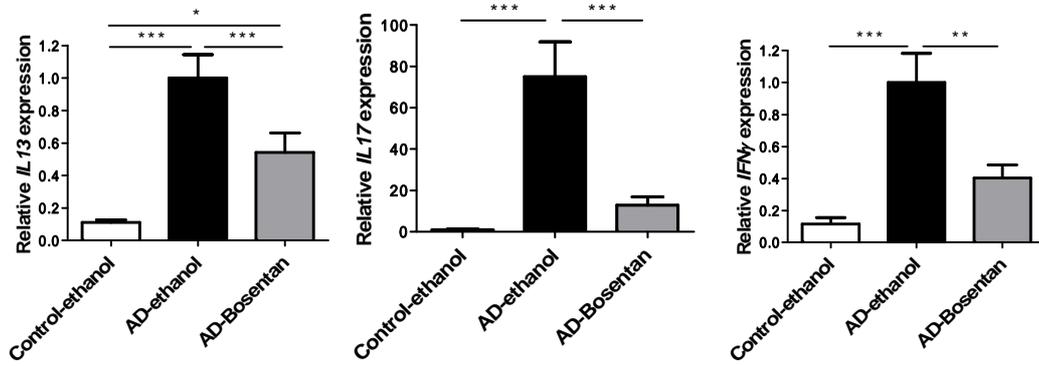
(図 1a)



(図 1b)

NC/Nga マウスに週 2 回ダニ抗原を塗布する AD マウスモデルの皮疹部に、ET-1 受容体阻害薬を連日外用したところ、ET-1 受容体阻害薬は AD マウスモデルの皮膚炎や搔破行動を有意に抑制した。(図 1 a,b)

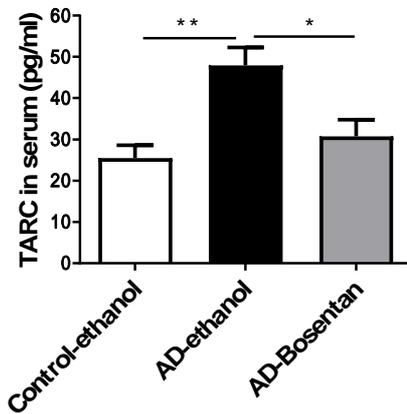
2) ET-1 受容体阻害薬の外用は AD マウスモデルの皮膚炎部の IL-13、IL-17、IFN の mRNA 発現や血清 TARC 値を抑制した。



(図 2 a)

(図 2 b)

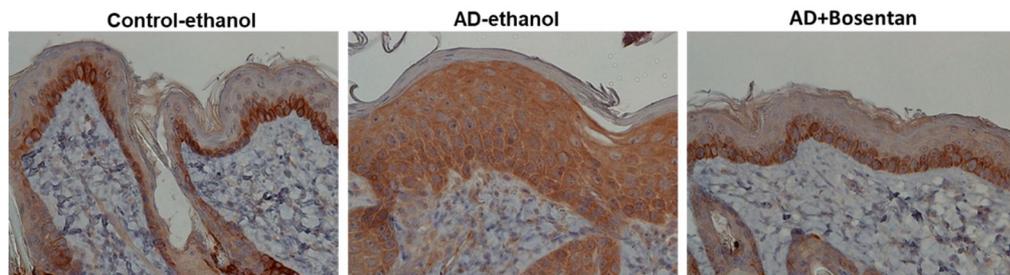
(図 2 c)



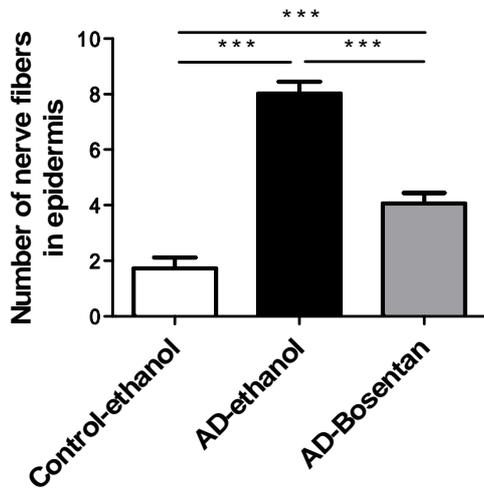
(図 2 d)

AD マウスモデルの皮膚炎部に ET-1 受容体阻害薬を外用したのちに皮膚炎部の皮膚を採取し、IL-13、IL-17、IFN の mRNA 発現を調べた。ET-1 受容体阻害薬の外用は AD マウスモデルの皮膚炎部の IL-13、IL-17、IFN の mRNA 発現を有意に抑制した(図 2 a,b,c)。また、血清の TARC 値を ELISA 法にて測定したところ、ET-1 受容体阻害薬の外用した群では、していない群と比較して有意に血清 TARC 値を低下させた。(図 2 d)

3) ET-1 受容体阻害薬の外用は AD マウスモデルの皮膚炎部の表皮の ET-1 の発現や表皮内神経の数を抑制した。



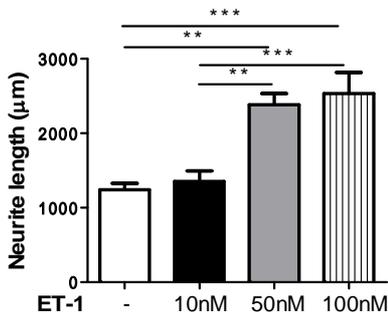
(図 3 a)



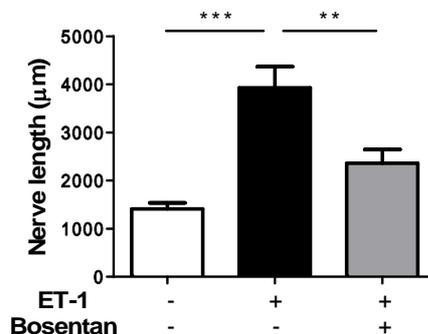
(図3 b)

ET-1の表皮内での発現は、ADマウスモデルで高く、ET-1受容体阻害薬の外用にてその発現は抑制された(図3a)。また、真皮から表皮内に伸長している神経線維の数は、ADマウスモデルで増加し、その増加をET-1受容体阻害薬の外用は有意に低下させた。(図3b)

4) ET-1は小型の後根神経節細胞の神経伸張を促し、ET-1受容体阻害薬の外用によってその神経伸張は抑制された。



(図4 a)



(図4 b)

皮膚炎における表皮内神経伸張は、かゆみ過敏と関連していることが指摘されている。ADマウスの表皮内に高発現しているET-1がADマウスでの表皮内神経伸張を誘導している可能性を考え、ET-1による神経伸張作用を検討した。マウス後根神経節細胞をET-1で刺激すると有意に神経伸張を誘導した。また、その神経伸張はET-1受容体阻害薬によって抑制された。

以上より、ET-1受容体阻害薬の外用によりマウスのAD皮膚炎は有意に改善した。また、かゆみ過敏を生じさせる表皮内神経の誘導にもET-1が関与している可能性が考えられた。エンドセリン受容体阻害剤の外用が、アトピー性皮膚炎の治療薬となりうる可能性が示唆された。

5. 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〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|