

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17775

研究課題名(和文)皮膚感覚過敏の機序解明～脳機能評価を応用した新しい試み～

研究課題名(英文) Mechanism elucidation of skin hypersensitivity -A new attempt at applying brain function evaluation-

研究代表者

鎌塚 さやか (KUWATSUKA, Sayaka)

長崎大学・病院(医学系)・助教

研究者番号：20739924

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：一般的に皮膚疾患においてぬくもると痒みが増強することは知られている。皮膚真皮線維芽細胞から誘導される神経栄養因子アーテミンが熱過敏を引き起こし、かゆみを生じる皮膚疾患においてかゆみ過敏を生じていることが以前報告されている。本研究では、アーテミンを注射されたマウスを熱刺激させ脳をMRI撮像すると扁桃体と視床下部が増強されており、またアーテミン中和抗体を注射されたマウスではこの脳の活性が減弱することを確認した。ヒト皮膚組織におけるアーテミンの免疫染色では痒疹、アトピー性皮膚炎で発現が認められ、ヒト血清中のアーテミンも痒疹、アトピー性皮膚炎で上昇していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はアーテミン中和抗体や治療薬投与マウスにより皮膚感覚野をはじめとした脳への影響を検証し、またヒト検体を用いてアーテミンの皮膚疾患における関与を探索した。かゆみ過敏のメカニズムは未だ完全には明らかとなっていないが、本研究が「皮膚-脳相関」の観点から、痒みの新しい評価と痒みに特化した治療開発に貢献できるものと期待する。

研究成果の概要(英文)：It is generally known that itching increases when warm in skin diseases. It has been previously reported that the neurotrophic factor artemin, which is derived from cutaneous dermal fibroblasts, causes heat hypersensitivity and itching hypersensitivity in skin diseases. In this study, artemin-injected mice were heat-stimulated, and brain MRI of the mice showed enhancement of the amygdala and hypothalamus. It was also confirmed that the activity of this brain was attenuated in the mice injected with the artemin neutralizing antibody. Immunostaining of artemin in human skin tissue showed the expression of artemin in prurigo and atopic dermatitis. Artemin in human serum was elevated in prurigo and atopic dermatitis.

研究分野：皮膚科学

キーワード：皮膚感覚過敏 痒み 神経栄養因子 痒疹

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) かゆみとは？

かゆみは「掻きたい衝動を引き起こす不快な皮膚の感覚」と定義され(Ikoma A, et al. Nat Neurosci 2006)、生体に備わった外界からの危険察知信号である。たとえば皮膚が危険物質や異物に曝された場合、生体はそれを除去しようとして同部に痒み感覚を生じさせる。引き続き掻破動作は皮膚表面に付着した異物を除去する効果をもたらす。つまり痒み感覚は疼痛と同様に危機回避反応を誘発するシグナルとして生体に備わっている。温熱によって誘発される痒みは、患者が温熱を危険信号として察知しているためと想像される。

(2) 温度とかゆみ

なぜ、温熱が危険信号として察知されるのか。温度と痒みの関係は日常的に経験できる。例えば痒いところに熱いシャワーをかける、あるいは氷等で冷やすなどすると痒みが止まることが多い。この現象は科学的手法によって検証され、熱および冷刺激いずれも健全な皮膚にヒスタミンによって実験的に誘発された痒みを抑止することが証明されている(Yosipovitch G, et al. Br J Dermatol 2007)。ところがアトピー性皮膚炎の痒みでは、冷刺激は痒みを止めるが熱刺激は逆に痒みを増強する(Fruhstorfer H, et al. Pain 1986, Ikoma A, et al. Neurology 2004, Ishiuj Y, et al. Br J Dermatol 2008)。つまりアトピー性皮膚炎では熱刺激を痒みに感じるという異常が生じている。熱のように通常は痒みに感じない刺激を痒みに感じる異常を Alloknesis (アロネシス) と呼ぶ(Ikoma A, et al. Nat Neurosci 2006)。アロネシスの生じるメカニズムはこれまで末梢・中枢神経の増感として説明されており、アトピー性皮膚炎でも神経の増感の生じていることが想像できるが、詳細な病態は明らかとなっていない。

何かに集中しているときは、たとえ皮疹があっても痒みを忘れてしまう。これらの事象から、痒がっているのは脳であると考えられている。近年の痒みに関する神経生理学的な解析手法の発達によって、「痒がる脳」の実態が明らかになりつつある。指導教官室田は神経栄養因子アーテミンが皮膚の温度感覚に影響を与える事を世界で初めて確認した(Murota H, et al. J Allergy Clin Immunol 2012)。アーテミンを皮膚に投与したマウスは全身に熱過敏を生じることから、アーテミンの皮膚での蓄積が脳を増感することで「温もると痒い」感覚を引き起こすと考えられる。アーテミン投与マウスは「痒がる脳」のモデルになると期待される。

2. 研究の目的

本研究では「痒がる脳」という現象を動物モデルで検討する。アーテミン中和抗体や治療薬投与により皮膚感覚野をはじめとした脳への影響を検証し、また痒みをおこす皮膚疾患におけるアーテミンの関与を調べることを目的とする。アーテミンが関与するかゆみ過敏のメカニズムの一端を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) Manganese-Enhanced Magnetic Resonance Imaging: MEMRI を使用した実験方法

神経細胞が活性化するとトランスポーターを介して興奮した神経細胞に Ca が流入する。この反応は一時的で流入した Ca は再び細胞外に戻る。マンガンは Ca と同様に興奮した神経細胞に取り込まれ、細胞内に 7 ~ 10 日間留まる。マンガンは MRI で造影される事から、マンガン投与を行ったマウスの脳を MRI により撮像することで興奮した部位が造影される(Yu X, et al. Nat Neurosci 2005)。まず 1 週間に 3 回、2 週間のアーテミンあるいは溶媒の皮下注射を行う。その後、マンガンを腹腔内に投与する。マウスを 38 度の暑熱環境に設置(暫定的に 60 分)し、行動観察を行い、マンガン集積の変化を MRI にて確認する。撮像は大阪大学脳情報通信融合センター(CiNet)吉岡芳親教授のご協力を得て 11.7T 小動物用磁気共鳴イメージング装置を用いる。

このプロトコルによるプレリミナリーな検討では、アーテミン投与単独で脳全体的の興奮が観察され、暑熱刺激後はさらに強い脳の興奮が観察できた。この現象の再現実験を行うことと、アーテミン中和抗体、コンパウンド 48/80、ヒスタミンなどの治療薬がこの脳の異常な興奮にどのような影響を与えるか調べる。さらに今後、Nc/Nga マウスなど AD モデルをはじめ、C57BL/6 マウス、BALB/c マウスなどを用いて、中枢神経増感の程度を比較確認し、それぞれ薬物の効果を検討する。

(2) アーテミンによるアロネシスが病態に関与する皮膚疾患の探索

痒みを生じる皮膚疾患(アトピー性皮膚炎、痒疹など)におけるアーテミンの関与をヒトの皮膚組織を用いて免疫染色し比較する。また ELISA 法を用いてそれぞれの皮膚疾患のヒト血清中のアーテミンを定量的測定し比較する。

4. 研究成果

(1) アーテミンを注射したマウスを熱刺激させマンガン造影 MRI で脳を撮像すると、扁桃体および視床下部の領域が増強されることを確認した(図1)。アーテミン中和抗体を注射したマウスではこの脳の活性が減弱したことも確認できた。しかし2020年は新型コロナウイルス蔓延のため、小動物 MRI 撮像が可能な大阪大学に赴くことができず、予定していた他の治療薬を投与したマウス脳の撮像ができなかった。そのため次の検証(2)を進めた。

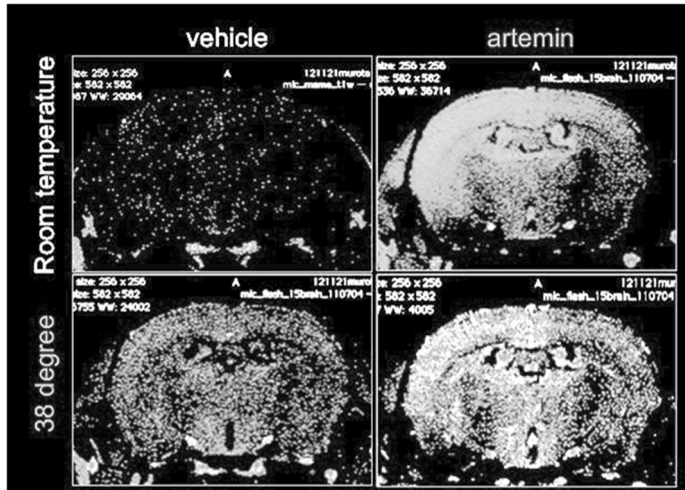


図1: MEMRI によるマウス脳撮像

左下: コントロール群では脳の興奮はみられない。

右上: アーテミン投与群では脳全体の興奮あり。

右下: アーテミン投与後暑熱刺激するとさらに興奮が顕著になった。

(2) 痒みの強い皮膚疾患である痒疹、アトピー性皮膚炎、健常人それぞれの皮膚組織においてアーテミンの免疫染色を行い比較した。表皮におけるアーテミンの染色がアトピー性皮膚炎と痒疹で強く認められた(図2)。また ELISA 法を用いて痒疹、アトピー性皮膚炎、健常人それぞれのヒト血清中のアーテミンを定量的測定したところ、痒疹、アトピー性皮膚炎の順にアーテミンの高い値が確認された(表1)。以上のことからアーテミンは、痒疹においてぬくもると痒くなる原因物質となっていることが示唆された。今後は症例数を増やすことと、さらに別の皮膚疾患を対象としたアーテミンの発現・関与についても比較検討を行う予定である。

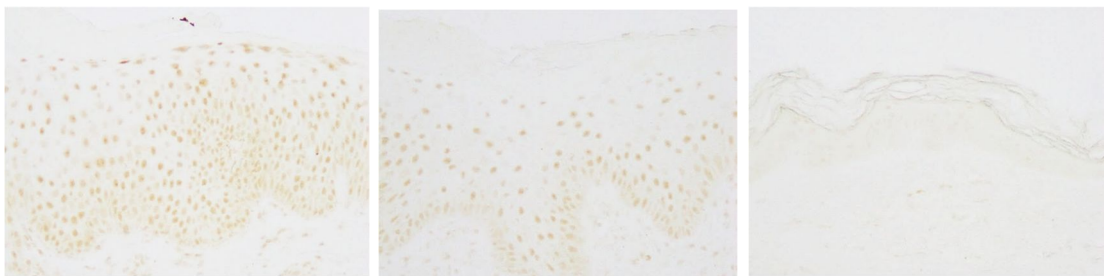


図2. ヒト皮膚組織におけるアーテミンの免疫染色。左から痒疹、アトピー性皮膚炎、健常人。

痒疹	1503.6 pg/ml
アトピー性皮膚炎	411.2 pg/ml
健常コントロール	154.7 pg/ml

表1. ヒト血清中のアーテミン(ELISA法)測定。痒疹、アトピー性皮膚炎では健常コントロールと比べて高い値(平均値)を検出した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Koike Yuta、Fujiki Yumi、Higuchi Maho、Fukuchi Reika、Kuwatsuka Sayaka、Murota Hiroyuki	4. 巻 5
2. 論文標題 An interleukin-17 inhibitor successfully treated a complicated psoriasis and psoriatic arthritis patient with hepatitis B virus infection and end-stage kidney disease on hemodialysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JAAD Case Reports	6. 最初と最後の頁 150～152
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jdc.2018.11.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 鍛塚さやか、室田浩之	4. 巻 36
2. 論文標題 【日常診療に活かせるアレルギーの知識】耳鼻咽喉科医が知っておきたいアレルギー疾患 アレルギー性皮膚疾患	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 343-346
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 福地麗雅、鍛塚さやか、富野千愛、本多舞、鍛塚大、室田浩之、塚崎直子、藤岡真知子、宮崎泰司	4. 巻 81
2. 論文標題 ピロリ菌除菌中に生じた薬疹より診断に至った後天性血栓性血小板減少性紫斑病の1例.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 西日本皮膚科	6. 最初と最後の頁 331
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 鍛塚さやか、室田浩之	4. 巻 283
2. 論文標題 【"わけのわからない痒み"管理マニュアル】抗ヒスタミン薬無効時の痒みの内服療法	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Derma.	6. 最初と最後の頁 33-40
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koike Yuta, Kuwatsuka Sayaka, Nishimoto Katsutarō, Motooka Daisuke, Murota Hiroyuki	4. 巻 21
2. 論文標題 Skin Mycobiome of Psoriasis Patients is Retained during Treatment with TNF and IL-17 Inhibitors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3892 ~ 3892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21113892	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuwatsuka Sayaka, Koike Yuta, Hanatani Yumi, Murayama Naoya, Iwanaga Akira, Murota Hiroyuki	4. 巻 47
2. 論文標題 Bright side of biologics uncovered the dark side of long term topical steroids: A psoriatic patient treated with biologics developed severe adrenal crisis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e307-e308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15419	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuwatsuka Sayaka, Kuwatsuka Yutaka, Tomimura Saori, Takenaka Motoi, Terasaka Yoko, Izumikawa Koichi, Morinaga Yoshitomo, Yanagihara Katsuori, Murota Hiroyuki	4. 巻 48
2. 論文標題 Impact of daily wearing of fabric gloves on the management of hand eczema: A pilot study in health care workers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 645 ~ 650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15848	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 鎌塚さやか, 室田浩之	4. 巻 20
2. 論文標題 爪のケアに関する指導	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Visual Dermatology	6. 最初と最後の頁 374-376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morisaki Hitomi, Kuwatsuka Sayaka, Fukuchi Reika, Shiraishi Hirokazu, Fukushima Kahori, Utani Atsushi, Murota Hiroyuki	4. 巻 ahead of print
2. 論文標題 Erythema annulare centrifugum in a patient with stiff person syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cutaneous Immunology and Allergy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cia2.12158	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Kuwatsuka S, Koike Y, Kuwatsuka Y, Yamaoka T, Murota H
2. 発表標題 Claudin-7 in keratinocyte is downregulated by inhibition of HMG-CoA reductase, and is highly expressed in the stratum granulosum of psoriatic epidermis
3. 学会等名 49th ESDR Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小池雄太, 鎌塚さやか, 西本勝太郎, 元岡大祐, 室田浩之
2. 発表標題 生物学的製剤による乾癬患者皮膚マイコバイオーム変化の検討
3. 学会等名 第34回日本乾癬学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鎌塚さやか
2. 発表標題 当院看護師における手湿疹 (進行性指掌角皮症) への取り組み
3. 学会等名 おたくさ皮膚懇話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹中基, 鋤塚さやか, 西本勝太郎
2. 発表標題 接合菌症の1例
3. 学会等名 第86回九州真菌懇話会、第3回日本医真菌学会九州・中四国支部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市来 澪, 村山直也, 本多 舞, 鋤塚さやか, 山田茂憲, 岩田賢治, 室田浩之
2. 発表標題 色汗症を疑われた虚偽性障害の中学男児例
3. 学会等名 日本皮膚科学会第342回長崎地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村俊介, 鋤塚 大, 鋤塚さやか, 室田浩之, 賀来敬仁, 柳原克紀
2. 発表標題 市中MRSAによる蜂窩織炎の1例
3. 学会等名 日本皮膚科学会第342回長崎地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kuwatsuka S, Kuwatsuka Y, Tomimura S, Takenaka M, Terasaka Y, Izumikawa K, Morinaga Y, Yanagihara K, Murota H
2. 発表標題 Daily emollients and protective gloves for treatment of hand eczema: an open-labeled pilot study in health care workers.
3. 学会等名 第69回日本アレルギー学会学術大会・世界アレルギー機構 合同会議JSA/WAO Joint Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 室田浩之、鍛塚さやか
2. 発表標題 ランチョンセミナー手湿疹の治療とガイドラインの活用法
3. 学会等名 第36回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuta Koike, Sayaka Kuwatsuka, Katsutaro Nishimoto, Daisuke Motooka, Hiroyuki Murota
2. 発表標題 Skin mycobiome in patients with psoriasis under treatment with biologics
3. 学会等名 The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鍛塚さやか
2. 発表標題 開業医と大学病院で連携した乾癬治療
3. 学会等名 乾癬治療連携ミーティング
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鍛塚さやか
2. 発表標題 外用剤 保湿剤
3. 学会等名 第4回皮膚科スキルアップセミナー in長崎
4. 発表年 2021年

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------