

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2014～2015

課題番号：26893182

研究課題名(和文) 脊髄アストロサイトSTAT3を介した慢性掻痒メカニズムの解明

研究課題名(英文) Mechanisms of chronic itch via astrocytic STAT3 in the spinal cord

研究代表者

白鳥 美穂(林)(Shiratori-Hayashi, Miho)

九州大学・薬学研究科(研究院)・研究員

研究者番号：20735641

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：慢性掻痒モデル動物であるアトピー性皮膚炎モデルマウスや接触性皮膚炎モデルマウスを用いた研究の結果、慢性掻痒時に脊髄後角活性化アストロサイトにおいてSTAT3依存的に発現増加し慢性掻痒に関与する分子としてLCN2を同定した。また、LCN2は脊髄後角における痒み特異的シグナルであるGRP-GRPRシグナルを増強することで、「痒み過敏」に関与することも分かった。

研究成果の概要(英文)：Using models of chronic itch such as atopic or contact dermatitis model mice, we identified LCN2 as an astrocytic STAT3-dependent upregulated factor that plays important roles in maintenance of chronic itch in the spinal dorsal horn. We also demonstrated that LCN2 participates in spinal itch sensitization through enhancement of itch-specific GRP-GRPR signaling in the dorsal horn.

研究分野：疼痛学(掻痒)

キーワード：痒み 慢性的な痒み アトピー性皮膚炎 脊髄 アストロサイト 痒み過敏

1. 研究開始当初の背景

アトピー性皮膚炎に代表される皮膚疾患に伴う「慢性的な痒み」は、抗ヒスタミン薬など既存の治療薬が十分に奏功しないため、患者に過度の肉体的及び精神的ストレスをもたらす QOL を著しく低下させる。そのため、メカニズムの解明及び有効な治療薬開発が強く求められている。しかしながら、そのメカニズムは依然として不明な点が多い。また、痒みは神経系を介する感覚であるにも関わらず、従来の慢性的な痒みの研究は皮膚変化に着目したものが中心であった。

そのような中、最近研究代表者らは慢性的な痒み発症時に、中枢神経系である脊髄後角においてアストロサイトの STAT3 が活性化することや、活性化した STAT3 が痒み過敏を介して慢性的な痒みの進行及び維持に関与することを世界に先駆けて見出すことに成功した。

2. 研究の目的

慢性的な痒みにおいて、脊髄アストロサイト STAT3 依存的な痒み過敏に関与する分子の同定など、脊髄アストロサイト STAT3 を中心とした新たなメカニズムを明らかにすることで、慢性掻痒薬開発の新規ターゲット創出を目指す。

3. 研究の方法

慢性掻痒モデルマウスの脊髄を用いて DNA マイクロアレイを行い、網羅的遺伝子解析を行った。その後、解析結果をもとに最も有意に発現増加しているものからアストロサイト選択的に STAT3 を不活性化したモデルマウスを用いて、RT-PCR 法によりアストロサイト STAT3 依存性を検討した。さらにタンパク質レベルでの発現増加を検討するために、モデルマウスの脊髄を用いて WB を行い脊髄アストロサイト STAT3 依存的な候補分子の特定を行った。

候補分子の慢性掻痒への関与を確かめるために、siRNA の髄腔内投与やアストロサイト特異的 shRNA 発現ウイルスベクターの脊髄後角への微量注入を行った後、痒み行動の解析を行った。さらに、痒み過敏への関与を確かめるために、脊髄痒み誘発物質である GRP の単独投与及び候補分子との同時投与、候補分子の単独投与を行った。

4. 研究成果

慢性掻痒モデルマウスを用いた DNA マイクロアレイの結果、モデルマウスで最も有意に発現増加する因子として lipocalin-2 (LCN2) を同定した。WB 法を用いてタンパク質レベルでの発現を検討したところ、同様に発現増加が確認された。アストロサイト選択的に STAT3 を不活性化したモデルマウスを用いて、RT-PCR 法により LCN2 発現増加を検討したところ、control 群と比較してアストロサイト選択的に STAT3 を不活性化した群では LCN2 発現が低下した。このことから、慢性掻痒時にアストロサイトの STAT3 依存的に LCN2 が発現増加することが示唆された。

LCN2 の慢性掻痒への関与を確かめるために、慢性掻痒モデルマウスの脊髄腔内に LCN2 の siRNA を投与し、LCN2 の発現を抑制したところ、痒み行動が減弱した。また、アストロサイト特異的に LCN2 の shRNA を発現するアデノ随伴ウイルスベクターをモデルマウスの脊髄後角に微量注入したところ、慢性的な痒み行動が抑制された。以上の結果から、LCN2 が慢性掻痒に関与することが示唆された。

さらに、LCN2 の痒み過敏への関与を確かめるため、無処置マウスに対し脊髄後角における痒み特異的物質である GRP と LCN2 の同時投与を行った。その結果、GRP 単独投与群と比較して、GRP と LCN2 の共投与群では著しく痒み行動が増加した。しかしながら、GRPR 欠損マウスでは GRP と LCN2 の共投与によって痒み行動がほとんど見られなかった。無処置マウスへの LCN2 単独投与では痒み行動はほとんど見られなかったことから、LCN2 は痒み誘発物質ではなく、GRP-GRPR シグナル依存的な痒みを増強する物質であることが示唆される。

以上一連の研究から、慢性掻痒時において脊髄後角アストロサイトの STAT3 依存的に発現増加する LCN2 が、痒み特異的 GRP-GRPR シグナルを増強し慢性的な痒みの悪化に関与することが示唆された。本研究によって、慢性掻痒に関与する新たな物質を同定することができ、慢性掻痒メカニズムの全容解明及び新規治療薬開発に向けての一步となった。

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3件)

Miho Shiratori-Hayashi, Keisuke Koga, Hidetoshi Tozaki-Saitoh, Yuta Kohro, Honami Toyonaga, Chiharu Yamaguchi, Ayumi Hasegawa, Takeshi Nakahara, Junichi Hachisuka, Shizuo Akira, Hideyuki Okano, Masutaka Furue, Kazuhide Inoue, Makoto Tsuda 'STAT3-dependent reactive astrogliosis in the spinal dorsal horn underlies chronic itch.' Nature Medicine, 査読有、21, 927-931 (2015), DOI:10.1038/nm.3912

白鳥美穂・津田誠, 脊髄後角における STAT3 依存的なアストロサイト活性化は痒みの慢性化に必要である, 実験医学、査読無、Vol. 34 No. 1 (1月号) 2016

白鳥美穂・津田誠, 転写因子 STAT3 に依存的な脊髄後角におけるアストロサイトの活性化は慢性的なかゆみにおいて重要な役割をはたす, 新着論文レビュー, 査読無, DOI: 10.7875/first.author.2015.098

〔学会発表〕(計8件)

白鳥美穂, 古賀啓祐, 齊藤秀俊, 高露雄太, 蜂須賀淳一, 岡野栄之, 古江増隆, 井上和秀, 津田誠, 脊髄後角における STAT3 依存的なアストロサイト活性化は痒みの慢性化に関与する, 日本薬学会第136年会(横浜, 2016)

白鳥美穂, 慢性搔痒における STAT3 依存的な活性化アストロサイトの関与, 第6回福岡薬理・生理学研究会(福岡, 2015)

白鳥美穂, 古賀啓祐, 齊藤秀俊, 高露雄太, 蜂須賀淳一, 岡野栄之, 古江増隆, 井上和秀, 津田誠, 慢性搔痒における脊髄後角アストロサイト STAT3 の関与, 痛み研究会 2015, (岡崎, 2015)

Miho Shiratori-Hayashi, Keisuke Koga, Hidetoshi Tozaki-Saitoh, Yuta Kohro, Junichi Hachisuka, Hideyuki Okano, Masutaka Furue, Kazuhide Inoue, Makoto Tsuda 'STAT3-dependent reactive astrocytes in the spinal dorsal horn contribute to the maintenance of chronic

itch in mice.', Neuroscience 2015, (Chicago, 2015)

Miho Shiratori-Hayashi, Keisuke Koga, Hidetoshi Tozaki-Saitoh, Yuta Kohro, Junichi Hachisuka, Hideyuki Okano, Masutaka Furue, Kazuhide Inoue, Makoto Tsuda 'Astrocytic lipocalin-2 in the spinal dorsal horn is required for chronic itch.', 8th World Congress on Itch, (Nara, 2015)

津田誠, 白鳥美穂, アトピー性皮膚炎モデルマウスの慢性的な痒みにおける脊髄後角アストロサイトの関与, 第45回日本精神神経薬理学会, (東京, 2015)

Miho Shiratori-Hayashi, Keisuke Koga, Hidetoshi Tozaki-Saitoh, Yuta Kohro, Junichi Hachisuka, Hideyuki Okano, Masutaka Furue, Kazuhide Inoue, Makoto Tsuda 'Essential role for STAT3-dependent reactive astrocytes in maintenance of chronic itch.', 第58回日本神経化学学会大会, (大宮, 2015)

Miho Shiratori-Hayashi, Hidetoshi Tozaki-Saitoh, Yuta Kohro, Shizuo Akira, Hideyuki Okano, Masutaka Furue, Kazuhide Inoue, Makoto Tsuda 'Role of STAT3-dependent reactive astrocytes in the spinal dorsal horn in chronic itch.', XII European Meeting on Glial Cells in Health and Disease, (Bilbao, 2015)

〔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

http://life-innov.phar.kyushu-u.ac.jp/sselect_e_papers.html#s04

6．研究組織

(1)研究代表者

白鳥 美穂(林)(SHIRATORI-HAYASHI,
Miho)

九州大学・大学院薬学研究院・学術研究員
研究者番号：20735641

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：