

痛みと痒みの仕組みと慢性化メカニズムの解明に向けて



九州大学 大学院薬学研究院 教授

津田 誠

(お問い合わせ先) E-MAIL : tsuda@phar.kyushu-u.ac.jp

研究の背景

外界からの多様な刺激は、一次求心性神経を介して脊髄後角へ入り、神経回路で適切に処理され、脳へと伝達されます。この感覚信号が正しく伝達されることで、私たちは外界の環境へ適応し、生体の恒常性を維持しています。しかし、炎症や神経系の障害などでこの秩序が乱れ、その結果、治療に難渋する慢性的な痛みや痒みを発症することがあります。そのメカニズムは不明で、有効な治療薬もありません。

私たちは、痛みと痒みの基礎研究から、それらの信号を直接伝達する神経だけでなく、その周囲に存在するグリア細胞が重要な役割を担っていることを世界に先駆けて明らかにしてきました。以下では痒みの慢性化に関する成果を紹介します。

研究の成果

痒みは、掻きたいという欲望を起こさせる不快な感覚ですが、皮膚に付着・侵入する外敵を引掻き行動で除去するといった生体防御的な役割があります。一方、アトピー性皮膚炎などによる痒みは、過剰な引掻き行動を起こし、皮膚炎をさらに悪化させ、そしてさらなる痒みを生むという悪循環の原因になるため、適切なコントロールが必要です。しかし、この痒みがどのように慢性化するのかは不明でした。

私たちは、アトピー性皮膚炎モデルマウスなどを用いた研究から、同マウスの脊髄後角でアストロサイトというグリア細胞が活性化していることを発見しました(図1)。この活性化には転写因子STAT3が関与し、その阻害によって引掻き行動が抑制されました。さらに、アトピーマウスの脊髄後角で発現が変動する遺伝子を探索したところ、リポカリン2の発現がアストロサイトでSTAT

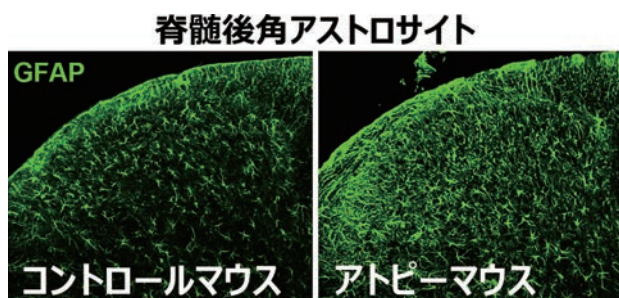


図1 アトピー性皮膚炎モデルマウスの脊髄後角で活性化したアストロサイト(コントロールマウスとの比較)

3依存的に増加し、それが脊髄後角神経での痒み信号を強めていることを突き止めました(図2)。以上より、アトピー性皮膚炎に伴って脊髄後角で活性化するアストロサイトが痒みの慢性化に重要な細胞であることが明らかとなりました。

今後の展望

痒みはこれまで主に皮膚での研究が中心でした。私たちは研究の視点を神経系に向けたことで、脊髄後角アストロサイトという、痒みの慢性化メカニズムにおける新しい役者を見つけることができました。この成果は、アストロサイトを標的にした治療薬の開発に繋がる可能性があります。今後、どのようにアストロサイトが活性化し痒み信号を増強するのか、また痒みはどのように伝達されるのかなどを研究し、痒みを感じる仕組みとその慢性化のメカニズムを解明し、新しい治療薬の開発に繋がりたいと考えています。

関連する科研費

2015-2016年度 挑戦的萌芽研究「アトピー性皮膚炎の慢性掻痒メカニズムの解明を目指した新しい研究アプローチ」
2015-2018年度 基盤研究(A)「新しいミクログリア細胞群を切り口とした神経障害性疼痛の慢性化メカニズムの解明」

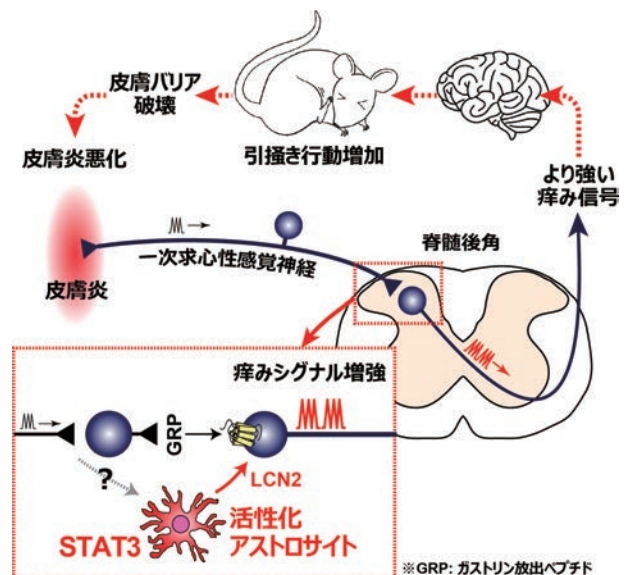


図2 脊髄後角アストロサイトによる痒みの慢性化メカニズムのモデル