

かゆみ過敏の発症に関与する分子・細胞基盤の発見－難治性かゆみの克服を目指して－



研究者所属・職名 : 医学研究科・特任教授

ふりがな たかもり けんじ  
氏名 : 高森 建二

主な採択課題 :

- [基盤研究\(C\) 「後根神経節に着目した末梢性かゆみ過敏のメカニズムの解明と治療法の開発」 \(2016-2018\)](#)
- [特別研究員奨励費 「アトピー性皮膚炎の病態形成におけるガスメディエーターの役割の解明」 \(2018-2020\)](#)
- [基盤研究\(B\) 「皮膚分布μオピオイド受容体を標的とした痒み制御機構の解明と新規鎮痒外用薬の開発」 \(2020-2024\)](#)

分野 : 皮膚生化学、かゆみ

キーワード : アロネーシス、感覚神経、セマフォリン3A、オピオイド、かゆみ過敏、皮膚バリア

課題

● なぜこの研究をおこなったのか？ (研究の背景・目的)

環境・遺伝要因により、皮膚バリア機能が低下すると皮膚が乾燥する。皮膚乾燥は、表皮における感覚神経線維の増生を促し、通常ではかゆみを生じない些細な刺激 (衣服の擦れなど) により、かゆみを誘発する過敏現象 (アロネーシス) を引き起こす。このかゆみ過敏を起点に、搔破→バリア破壊→炎症増悪→かゆみの悪循環であるイッチ・スクラッチ・スパイラルを形成する(図1)。これは、炎症性皮膚疾患であるアトピー性皮膚炎患者の疾病負担に繋がることから問題視されており、このスパイラルからの脱出法の開発が切望されている。

しかし、かゆみ過敏の発症メカニズムの全容は未解明であることから、我々独自に作製した痒覚過敏モデルを用いて、かゆみ過敏の発症に関与する分子・細胞基盤の解明と治療・予防法の開発に向けて研究を展開した。

● 研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)

かゆみ過敏の分子・細胞基盤を解明するため、化学物質によるかゆみとアロネーシスによるかゆみを区別できるモデル動物を開発した(図2A)。また、かゆみ過敏の一因である表皮内神経の増生を制御する神経反発因子・セマフォリン3Aの発現制御機構の解明に向けて、ヒトSema3A遺伝子プロモーターの単離に苦労した(図2B)。

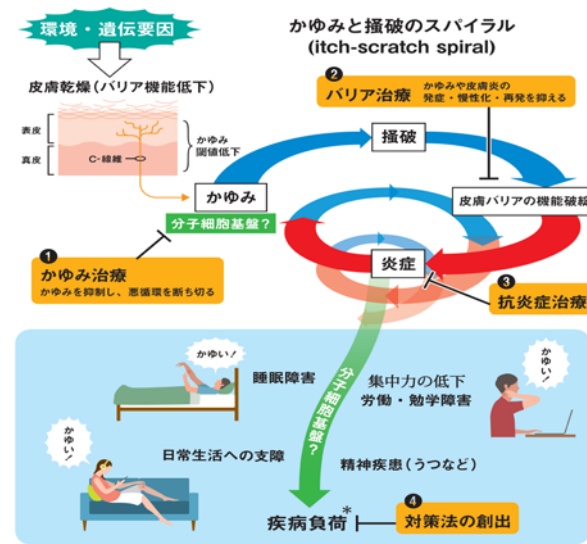


図1 イッチ・スクラッチ・スパイラル

かゆみ過敏に関与する分子・細胞基盤の発見—難治性かゆみの克服を目指して—

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

CD26欠損マウスに軽微な機械刺激を与えると、アロネーシスの誘発頻度が野生型より有意に高いことを見出した。このアロネーシスはCD26やμ-オピオイド受容体遮断薬の皮内投与により、顕著に抑制された。このかゆみ過敏モデルの解析から、CD26の機能不全によりμ-オピオイド受容体を介してアロネーシスが誘発されること、μ-オピオイド受容体選択的リガンドであるエンドモルフィンが、アロネーシス誘発分子であることを見出した(JACI, 2020; 図2A エンドモルフィン(EM)によるアロネーシス誘発モデル)。

さらには、かゆみ過敏の引き金となる表皮内神経線維の増生を制御しているセマフォリン3A(Sema3A)の表皮角化細胞における発現制御機構をヒトSema3A遺伝子のプロモーター領域を単離し、分子生物学・生化学的手法により解析した。結果、表皮角化細胞におけるSema3Aの産生は、カルシウム濃度勾配の初期段階である表皮下層においてMAPK/AP-1シグナル系を介して制御されていることが判明した(JID, 2020; 図2B 表皮角化細胞におけるSema3Aの発現制御モデル)。

以上より、かゆみ過敏に関与する分子の同定ならびに神経制御基盤の一端を明らかにした。

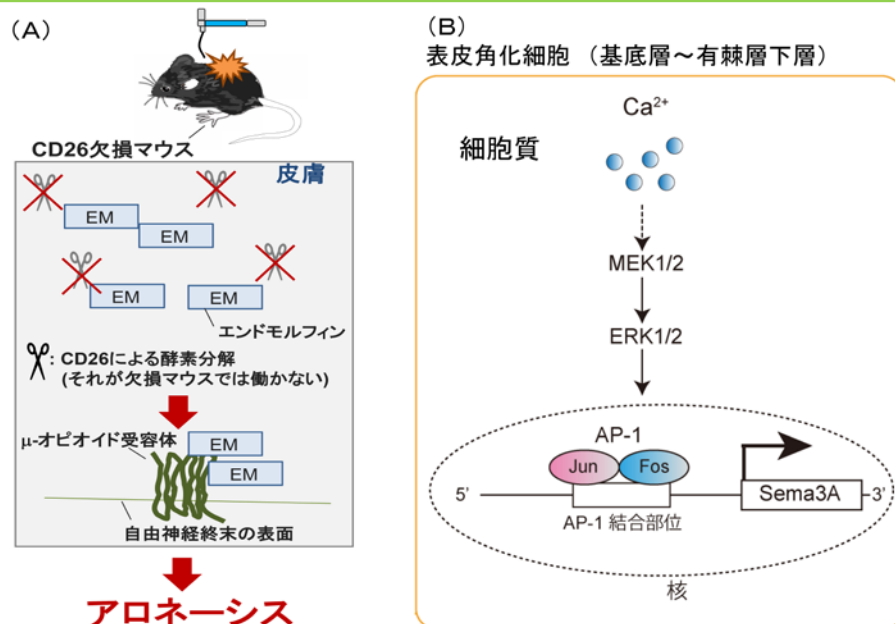


図2 かゆみ過敏の分子・細胞基盤

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

イッチ・スクラッチ・スパイラルからの脱出法の創出に向けて、独自に見出した痒覚過敏モデルやSema3Aの発現制御因子に着眼することにより、かゆみ患部に直接的で副作用の少ないかゆみ過敏治療法(例:外用薬)の開発に繋がることが期待される。

これらの成果が達成されれば、「難治性かゆみの克服」と「QOLの向上」によって社会経済の損失を回復させる可能性がある(図3 順天堂かゆみ研究センターのねらい)。

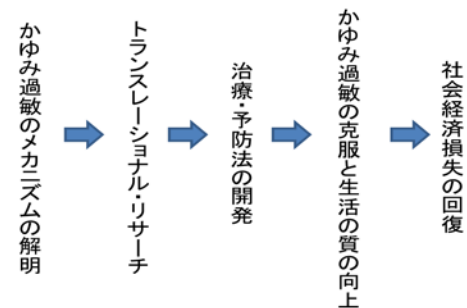


図3