



アトピー性皮膚炎に伴う慢性的な痒み

～新しい原因細胞を特定～

概要

九州大学大学院薬学研究院ライフィノベーション分野の津田誠教授、白鳥美穂学術研究員らの研究グループは、皮膚を激しく引掻くアトピー性皮膚炎モデルマウスを用いて研究を行い、痒い皮膚と神経で繋がっている脊髄後角で「アストロサイト(※1)」と呼ばれるグリア細胞(※2)が長期にわたって活性化していること、一方でこの活性化を抑えることで慢性的な痒みを鎮めることができることを発見しました。また、活性化アストロサイトが作り出すタンパク質が、脊髄後角ニューロン(※3)での痒み伝達物質の作用を強めることも明らかとなりました。

この研究成果は、アトピー性皮膚炎に伴う慢性的な痒みのメカニズムに、これまで注目されていなかった細胞の重要性を明らかにしたもので、その解明へ向けた大きな一歩となり、将来的に痒みを鎮める治療薬の開発にも応用できることが期待されます。

本研究成果は、2015年7月20日(月)午前11時(米国東部時間)に、米国科学誌『Nature Medicine』のオンライン版で公開されました。

背景

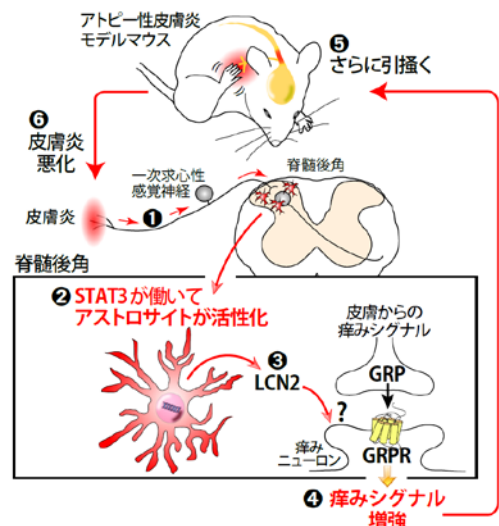
痒みは、掻きたいという欲望を起こさせる不快な感覚です。通常では、皮膚などに付着、侵入しようとするダニや寄生虫などの外敵を引掻くことで除去する自己防衛反応と考えられています。しかし、アトピー性皮膚炎などに代表される耐え難い慢性的な痒みは、過剰な引掻き行動を起こし、それが原因で皮膚炎が悪化、さらに痒みが増すという悪循環に陥ります。これは「痒みと掻破の悪循環」といわれ、痒みを慢性化させる大きな原因となっています。慢性的な痒みは、睡眠障害や過度の肉体疲労、精神的ストレスなどの原因となり、生活の質(QOL)が極度に低下するため、適切にコントロールする必要があります。しかし、このような痒みには市販の抗ヒスタミン薬(※4)などが効かず、著効する治療薬がありません。全世界で推定数千万もの人がこのような慢性的な痒みを患っていることから、慢性的な痒みのメカニズムを明らかにし、画期的な治療薬を開発することが世界中で求められています。

これまで、痒みは単なる弱い痛みと考えられ、その基礎研究は非常に遅れていましたが、最近痒みを誘発する物質や痒み信号を伝える神経などが次々と発見され、少しずつその仕組みが解明されてきました。しかし、どのようなメカニズムで痒みが慢性的になってしまうのかは明らかになっていません。

内容

今回本研究グループは、皮膚を激しく引掻くアトピー性皮膚炎モデルマウスを用いて研究を行い、そのマウスが引掻く皮膚と神経で繋がっている脊髄後角で「アストロサイト」と呼ばれるグリア細胞が長期にわたって活性化していることを発見しました。さらに、遺伝子の発現を促すタンパク質 STAT3(※5)がこのアストロサイト内で働いていること、さらにそれを阻害することでアトピーマウスのアストロサイトの活性化と引掻き行動が共に抑えられることを明らかにしました。また、アトピーマウスの脊髄の遺伝子を調べたところ、STAT3の働きに伴って活性化アストロサイトがリポカリン2(LCN2)(※6)というタンパク質を作り出し、それが脊髄後角ニューロンでの痒み伝達物質の作用を強めてしまうことも突き止めました。

したがって、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慢性的な痒みの新しい原因細胞であることが明らかとなりました(右図)。



■効 果

慢性的な痒みはこれまで主に皮膚を中心に研究されてきましたが、今回本研究グループが脊髄後角で活性化するアストロサイトの重要性を明らかにしたことで、痒みのメカニズムに新しい役者が加わり、全容解明へ向けた大きな一歩となりました。それは同時に、アストロサイトを標的に治療薬を開発するという新しいコンセプトにも繋がるのが期待できます。

■今後の展開

現在、九州大学大学院薬学研究院では、既承認医薬品から新しい作用を見つけ、より早く臨床で使用できるようにするための研究「エコファーマ(※7)」を、平成 27 年 2 月に竣工したシステム創薬リサーチセンター「グリーンファーマ研究所」(井上和秀センター長／理事・副学長)において推進しています。今回の研究により明らかとなった、慢性的な痒みに重要である活性化アストロサイトの高まった活動を抑える薬や LCN2 の産生を抑える薬等を既承認医薬品から探索する計画を検討しています。

■論 文

Miho Shiratori-Hayashi, Keisuke Koga, Hidetoshi Tozaki-Saitoh, Yuta Kohro, Honami Toyonaga, Chiharu Yamaguchi, Ayumi Hasegawa, Takeshi Nakahara, Junichi Hachisuka, Shizuo Akira, Hideyuki Okano, Masataka Furue, Kazuhide Inoue, Makoto Tsuda* (*Corresponding Authors)
STAT3-dependent reactive astrogliosis in the spinal dorsal horn underlies chronic itch
Nature Medicine (2015, in press)

■共同研究グループ

九州大学大学院薬学研究院ライフイノベーション分野： 津田誠(教授)、白鳥美穂(学術研究員)、古賀啓祐(修士)、齊藤秀俊(准教授)、高露雄太(助教)、豊永穂奈美、山口千春(学士)
同院薬理学分野： 井上和秀(主幹教授／理事・副学長)、長谷川あゆみ(学士)
九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野： 古江増隆(教授)、中原剛士(体表感知学講座：准教授)、蜂須賀淳一(医学博士)
慶應義塾大学医学部生理学教室： 岡野栄之(教授)
大阪大学微生物病研究所自然免疫学分野： 審良静男(教授)

■用語解説

(※1)アストロサイト:

グリア細胞の一種。非常に多くの突起をもっており、脳表面や脳血管、シナプスなどに接触している。多くの神経伝達物質受容体を発現し、シナプスから放出される神経伝達物質を受け、さらにシナプス活動に影響を与える物質も放出することが知られている。慢性的な痒みへの関与はこれまで全く分かっていなかった。

(※2)グリア細胞:

神経系を構成する非神経細胞で、アストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリアの主に 3 種類に分類される。アストロサイトはこの中で最も数が多い。

(※3)ニューロン:

神経系を構成する神経細胞のこと。神経終末は他のニューロンとシナプスと呼ばれる構造で繋がっており、終末から放出された神経伝達物質が次のニューロンに作用して情報を伝達する。ニューロン同士が複雑で巨大なネットワークを作っている。

(※4)抗ヒスタミン薬:

ヒスタミン受容体(痒みの場合は特に H1 受容体)を遮断する薬。皮膚疾患による痒みや蕁麻疹、アレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患の治療薬として多く用いられている。

(※5)STAT3:

シグナル伝達兼転写活性化因子 3(Signal transducer and activator of transcription 3)。STAT ファミリーに属する。細胞外からの刺激によって活性化した Janus キナーゼ(JAK)によってリン酸化され、核内へ移行して標的遺伝子の発現を調節している(転写因子と呼ばれる)。一般的に、細胞の分化や生存、増殖などを調節する。また、アストロサイトの活性化に関与しているという報告もある。

(※6)リポカリン 2 (LCN2) :

リポカリンファミリーに属するタンパク質で多くの組織に存在する。免疫反応、神経疾患およびがんなど、特に炎症に応答して産生される。細胞の分化や生存、増殖、鉄輸送、組織再生、炎症など細胞機能に幅広く関与することが知られている。神経系においては、アストロサイトから放出される神経毒性因子となることや神経機能を調節する作用などが最近報告されている。

(※7) エコファーマ :

九州大学大学院薬学研究院では、既承認医薬品から新しい薬理作用を見出し、それを基に新しい創薬シーズを探索する「エコファーマ」を独自に推進してきた。エコファーマは、既承認薬の膨大な基礎資料とヒトへの安全性から、短期間・低コストで安全な薬を創ることを可能にし、患者さんに短期間で治療薬を提供できる有効なストラテジーとして注目されている。

【お問い合わせ】

<研究に関すること>

大学院薬学研究院 教授 津田誠

電話 : 092-642-6628

Mail : tsuda@phar.kyushu-u.ac.jp