

(様式11)

論文審査の要旨 (課程博士)

生物システム応用科学府長 殿

審査委員 主査 田中 あかね ⑩
副査 柴田 重信 ⑩
副査 田中 秀幸 ⑩
副査 野村 義宏 ⑩
副査 松田 浩珍 ⑩

学位申請者	平成 <u>22</u> 年度入学 学籍番号 <u>10702104</u> 氏名 <u>夏彦</u>
申請学位	博士 (生命科学)
論文題目	アトピー性皮膚炎における皮膚の知覚反応と TRPV1 との関連性に関する研究

論文審査要旨 (2,000 字程度)

アトピー性皮膚炎は強い痒みを伴う、皮膚における慢性炎症をその病態とする湿疹・皮膚炎群の一疾患である。近年、西洋型のライフスタイルへの変化とともに他のアレルギー疾患と同様にアジア各国でも増加してきた。アトピー性皮膚炎で最も問題となるのは、強い痒みである。痒みにより患者は自分の皮膚を掻破し、その掻破が皮膚炎をさらに悪化させ、同時に痒みもさらに増加させてしまう。また、強い痒みは集中力を削いで勉強や仕事に支障をきたし、また快適な睡眠も妨害される。このような生活の質の低下は、患者にさまざまなストレスを引き起こすが、ストレスがたまるとますます痒みが強くなる。このような悪循環を断ち切るために、痒みや掻破行動をいち早くコントロールすることが非常に重要である。

アトピー性皮膚炎の病態解析のため、本研究ではアトピー性皮膚炎自然発症モデルである NC/Tnd マウスを使用した。NC/Tnd マウスは空気洗浄を行っていない環境 (コンベンショナル環境) では生後 6~8 週齢頃から強い痒みを伴う皮膚炎を発症し、血中 IgE レベルも上昇する。しかし、空気清浄を行なった環境 (SPF 環境) では皮膚炎を発症しない。NC/Tnd マウスに起こる皮膚炎は免疫学、病理学、皮膚科学および分子生物学的分析からヒトのアトピー性皮膚炎に酷似していることが知られている。

本研究では、ヒトのアトピー性皮膚炎の痒みメカニズムの解析を目的に、NC/Tnd マウスを用いて皮膚知覚神経刺激への反応性について解析した。また、対照マウスとの反応性の違いについて、その分子メカニズムを検証した。さらに、痛みと痒みの関係性に着目し、侵害受容器への刺激がアトピー性皮膚炎の痒みと掻破行動におよぼす影響を解析した。

第一章では、アトピー性皮膚炎モデルである NC/Tnd マウスを用いて、皮膚の痒みおよび痛みに対する反応性の違いを検討した。その結果、NC/Tnd マウスは痒み惹起物質に対する反応性は対照マウスよりも低い傾向があり、少しの痒み刺激を強く感じているわけではないことがわかった。一方、熱刺激誘発性の痛みおよび formalin や capsaicin 誘発性の炎症性疼痛に対する反応性が低下していた。このことは、掻爬による引き起こされる炎症性による痛みを感じにくく、いつまでも掻爬を続けてしまう原因になっていると考えられる。痛みを惹起する侵害刺激の受容には、神経細胞における陽イオンチャネルの関与が知られている。侵害刺激によって陽イオンが細胞内に流入し、神経細胞を脱分極させて電位作動性 Na⁺チャネルの活性化から活動電位の発生をもたらす。侵害刺激を受容する陽イオンチャネルの多くは、Transient receptor potential (TRP) スーパーファミリーに属する。TRP チャネルは1つのサブユニットが6回の膜貫通領域を有する Ca²⁺

透通性の高いチャネルであり、侵害刺激によって神経細胞を脱分極させる。以降の章では、第一章で明らかとなった NC/Tnd マウスにおける炎症性の痛みに対する低反応性には、熱性痛覚過敏への関与が報告されている TRPV1 の発現量や反応性が影響を及ぼしているとの仮説をたて、検証を行なった。

第二章では、NC/Tnd マウスの TRPV1 の発現量および反応性を他のマウスと比較した。その結果、脊髄中の TRPV1 の発現量は BALB/c マウスや B6 マウスと比べ差はないものの、capsaicin に対する TRPV1 の反応性は低いことが判明した。このことから、NC/Tnd マウスにおける痛みに対する低反応性は TRPV1 の低反応性によるものであると考えられた。したがって、アトピー性皮膚炎患者の異常な持続性搔破行動は、TRPV1 の反応性が低下していることが原因となっている可能性が推察された。

第三章では、皮膚炎を発症している NC/Tnd マウスにおいて、capsaicin の皮下注射および capsaicin 軟膏を塗布した。低濃度の capsaicin を投与し、TRPV1 を活性化させることで、アトピー性皮膚炎の痒みが改善させることを明らかにした。capsaicin は辛味をもたらすアルカロイドであり、食物として一般的に接種される物質である。capsaicin の局所投与による搔痒感の減少を応用すれば、より安全性の高い治療法が開発されると考えられる。したがって、TRPV1 の活性化がアトピー性皮膚炎の新規治療法となる可能性がある。

本研究で得られた新知見は、ヒト皮膚疾患において重要な課題であるアトピー性皮膚炎における itch-scratch cycle のメカニズム解析の一助となる。さらに、アトピー性皮膚炎の新規治療戦略を提唱するものである。