

## ○ 東京慈恵会医科大学との共同研究

「かゆみを伴った慢性皮膚炎症下における脳-末梢免疫連環の解析」

(薬理学研究室 葛巻 直子 准教授)

### (概要)

アトピー性皮膚炎は、環境要因や遺伝的要因による皮膚バリア機能の低下によりかゆみ搔破が生じ、これが起点となってバリア破壊と皮膚炎、そしてさらなるかゆみ搔破を誘導する「かゆみと搔破の悪循環 (itch-scratch cycle)」を形成する。この病態の難治化には、脳内機能変容が関与していることが示唆されているが、その詳細なメカニズムは未だ明らかとなっていない。一方、アトピー性皮膚炎は、患部以外の溶連菌感染症や髄膜炎等の副次的な感染症リスクも高いことが示されている。しかしながら、アトピー性皮膚炎状態下における脳機能変化と二次リンパ器官の変容の相関解析については、これまでにほとんど行われていない。そこで本研究では、これまでの東京慈恵会医科大学皮膚科との共同研究をさらに加速させるために、東京慈恵会医科大学皮膚科にて使用されてきた臨床像を反映した痒みを伴う慢性モデル動物を用いて、アトピー性皮膚炎などの慢性搔痒下における脳内活性化神経の同定ならびに末梢免疫細胞への影響について解析を行う。

### (研究成果報告)

痒みの知覚は搔破行動を誘発し、搔破に伴う皮膚バリア障害が知覚神経の過敏化を招来することで、「痒み-搔破の悪循環」を形成し、慢性皮膚疾患の遷延化・増悪に寄与することが知られている。しかしながら、この悪循環の成立に関与する中枢神経機構は未だ十分に解明されておらず、神経-免疫連環を含めた痒み制御機構の統合的理解が求められている。また、ストレス応答の亢進が痒み反応を増強する可能性が示唆されているものの、その因果関係については明確な結論には至っていない。本研究では、痒みを伴うアトピー性皮膚炎モデルを用いて、痒み制御に関与する末梢-脳-末梢連環の解析を行った。令和7年度は、コルチコトロピン放出ホルモン (CRH) 遺伝子プロモーター制御下で Cre リコンビナーゼを発現するトランスジェニックマウス (CRH-Cre) を用い、視床下部室傍核において CRH 神経特異的に抑制性 Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs (DREADD) である hM4Di を発現させた。さらに、その特異的リガンドである deschloroclozapine (DCZ) を末梢投与することにより、CRH 神経活動を選択的に抑制する実験系を構築した。Th2 型炎症および慢性搔痒を誘導する MC903 を反復塗布したマウスにおいて、視床下部室傍核に局在する CRH 神経を抑制した結果、非侵害性機械刺激により誘発される *alloknesis score* の低下傾向が認められた。一方、同条件下で脾臓における免疫細胞組成の変化を解析したところ、MC903 処置により観察される抑制性免疫細胞の増加と T 細胞の減少により特徴づけられる免疫バランスの変化に対して、CRH 神経抑制による明確な影響は認められなかった。以上の結果から、視床下部室傍核を起始核とする CRH 神経は、アトピー性皮膚炎様病態において、*alloknesis* に代表される痒み関連感覚過敏の制御に関与する可能性が示唆された。一方で、その作用は脾臓における免疫細胞組成の変化を介するものではなく、局所炎症環境や免疫細胞の機能的変容を介して発揮される可能性が考えられた。