

新規搔爬行動定量化装置を用いたアトピー性皮膚炎モデルマウスのかゆみメカニズムの分子解析

東京農工大学大学院農学研究院 松田浩珍

かゆみはアトピー性皮膚炎で最も重篤な臨床症状のうちの一つです。表皮の過形成はこの疾患の典型的な病変であり、かゆみや炎症を惹起する物質を産生します。中でも神経成長因子は知覚神経線維の伸展を誘導し、かゆみ-搔爬行動の一連のサイクルを起動させるものと考えられています。さらに、病気の発生には複雑な免疫学的障害も関与する事から、発病機構の全容解明には未だ至っていません。疾患モデルの有用性については多くの研究者の認めるところですが、NC/Tndマウス(図1)はアトピー性皮膚炎自然発症モデルとして貴重な情報を提供しています。また、マウスのかゆみによる搔爬行動は通常速カメラでの捕捉が困難なことから、特殊高速カメラを作成し、併せてマーカを必要としない高速画像処理を可能にしたソフトウェアおよび近赤外線光を組み込んだ撮影ユニットを独自に開発しました(図2)。この装置を利用し、我々は神経成長因子だけでなく、かゆみを誘導する胸腺間質性リンパ球新生因子(TSLP)がNC/Tndマウスの表皮から高産生される事を見いだしました。さらに、最近、表皮細胞からのこの物質の産生放出は、初期病変形成に関与し、その引き金が表皮のpHによって引かれることを発見しました。すなわち、通常弱酸性に維持されている皮膚表面のpHが中性に持続的に変化すると、表皮細胞の蛋白質分解酵素の一種(セリンプロテアーゼ)であるカリクライン5が活性化し、最終的にTSLPの産生を誘導することになります。また、これにより、かゆみを引き起こす一連の生体反応が誘導されることが実証されました(図3)。他方、発症した皮膚炎に対し、酸性化剤を塗布すると、炎症および搔爬行動の抑制が確認され、pHの制御がアトピー性皮膚炎の初期病変形成に重要な要素となっていることが強く示唆されました(Journal of Investigative Dermatology, 2016)。



図1 かゆみによる激しい搔爬行動を呈するNC/Tndマウス



図2 マウスの搔爬行動自動解析評価システム SCLABA-Real

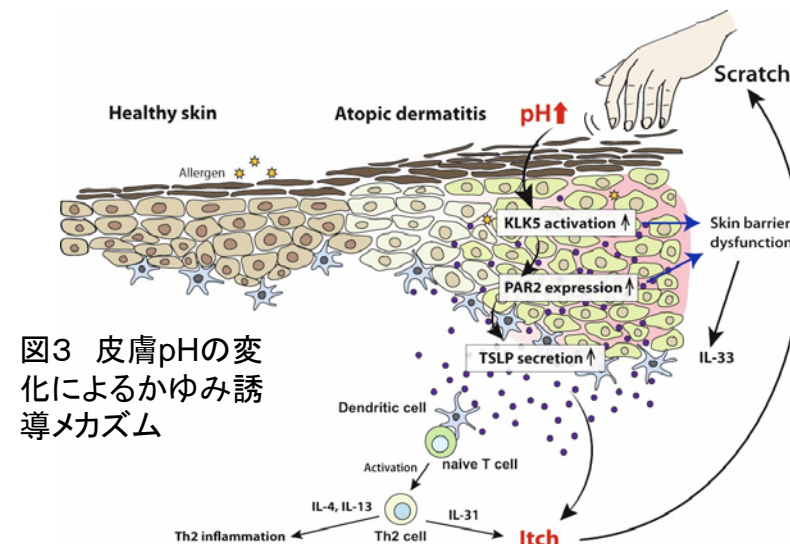


図3 皮膚pHの変化によるかゆみ誘導メカニズム