

触覚を痒覚に変換するアロネーシス・パスウェイの分子神経基盤の解明と治療法の開発

順天堂大学大学院医学研究科環境医学研究所・順天堂かゆみ研究センター

富永 光俊

Mechanical allodynia is an itch hypersensitivity phenomenon wherein a minor mechanical stimulus that would not normally cause itch, such as rubbing against clothing, triggers itch. This is a challenging problem in people with dry skin-based diseases such as xerosis and atopic dermatitis, which understandably diminishes their quality of life. However, the precise details of the pathogenic mechanism of mechanical allodynia remain unclear. Recently, we found that intrathecal administration of sulfated cholecystokinin 8 (CCK8S) induced mechanical allodynia in mice. Previous studies have identified CCK receptors, CCK1R and CCK2R, but the molecular mechanisms underlying the induction or activation of these receptors are not fully understood. This study was performed to reveal the roles of CCK receptors in induction of mechanical allodynia. Behavioral analyses using CCK1R- or CCK2R-deficient mice showed that CCK8S-induced mechanical allodynia was markedly reduced in CCK2R-deficient mice but not in CCK1R-deficient mice. Additionally, CCK2R-deficient mice exhibited a decreased frequency of mechanical allodynia induced by itch mediators or dry skin. However, their response to heat pain or capsaicin-induced mechanical allodynia was unaffected. Notably, oral administration of a CCK2R antagonist suppressed dry skin-induced mechanical allodynia. These results suggest that spinal CCK2R is involved in the induction of mechanical allodynia and could be a potential target for its treatment.

1. 緒言

アロネーシスは、衣服の擦れなど、通常ではかゆみを起こさない些細な刺激がかゆみを誘発する痒覚過敏現象を指す。これはアトピー性皮膚炎の患者にて問題となる「かゆみと搔破の悪循環」の病態形成に強く関与しており、治療法の開発が切望されている¹⁾。しかし、現行のモデル動物では、起痒物質によるかゆみとアロネーシスが同時に発生するため、アロネーシスの分子神経基盤のみ抽出して解析することが困難である。

コレシストキニン (CCK) は、中枢神経系において神経伝達物質または神経調節物質として作用し、不安、摂食、アロディニアなどの発生に関与している²⁾。また中枢神経系には硫酸化修飾されたCCK8 (CCK8S) が広く分布していることが知られている²⁾。

このような背景の中、最近、我々は未発症NC/Ngaマウスの後根神経節と比較して、アトピー性皮膚炎を発症したNC/Ngaマウスの後根神経節において発現増加している遺伝子の一つとしてCCK遺伝子を見出し、CCK8Sをマウスの脊髄内に投与すると、機械刺激によるアロネーシス (機械的アロネーシス) のみが誘発されたことから、機械的ア

ロネーシスの発生メカニズムの解明に繋がる分子とモデル動物を確立してきた。

そこで本研究では、これらの発見を基盤に、我々が独自に作製した動物モデルを用いて触覚を痒覚に変換する脊髄神経経路 (アロネーシス・パスウェイ) の分子神経基盤の解明とアロネーシス治療法の開発を目指した。

2. 方法

本研究では、B6.129S4-Cckbr<tm1Tom>マウス (CCK2R欠損マウス)³⁾を用いて、薬理的行動解析 (かゆみ、痛み行動、機械的アロネーシス)、組織学的解析 (*in situ* ハイブリダイゼーション)、ドライスキンモデル⁴⁾を駆使して、CCK8S誘発性機械的アロネーシスにおけるCCK2Rの役割の解明とCCK2Rを標的とする機械的アロネーシスに対する治療効果の検討を行った。

3. 結果

(現時点では未発表論文のデータのため開示できません。ご理解いただけますようお願い申し上げます。)

4. 総括

本研究では、遺伝子改変動物を用いた行動薬理的解析や分子生物学、組織学的解析技術を駆使して、1) 髄腔内CCK8S投与は機械的アロネーシスを誘発すること、2) その機械的アロネーシスの誘発に脊髄におけるCCK2R分子が関与していること、3) CCK2Rアンタゴニストの経口投与はドライスキン誘発性アロネーシスの発生頻度を低下させることを見出した。これらの知見から、おそらく部分的に、脊髄後角において、CCK8S-CCK2Rシステムが機械

Elucidation of the molecular neuronal basis of the allodynia pathway that converts tactile sensation into itch sensation and development of therapeutic method

Mitsutoshi Tominaga

Juntendo Itch Research Center (JIRC), Institute for Environmental and Gender-Specific Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan



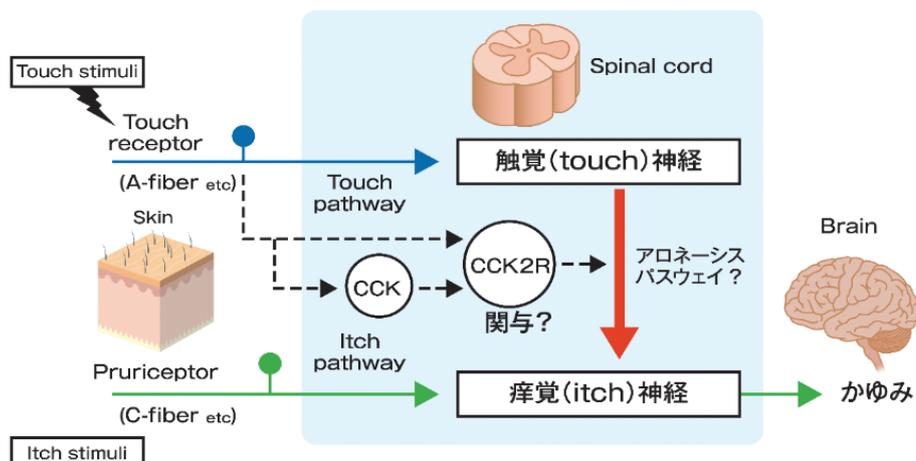


図1 機械的アロネーシスの神経回路モデル
 健常時、痒覚経路と触覚経路は独立にそれぞれの感覚情報が、皮膚→脊髄→脳に伝わる。一方、ドライスキンモデルマウスの脊髄では、触覚から痒覚へと情報を伝えるアロネーシス・パスウェイが駆動し、これによって機械的アロネーシスが発生すると考えられる。このアロネーシス・パスウェイの駆動に脊髄CCK/CCK2Rシステムが関与している可能性が高い。

刺激によるアロネーシスの発生に関与していることが示唆された(図1)。そして、遺伝子改変動物を用いた解析から、CCK8S-CCK2Rシステムはかゆみメディエーター誘発性機械的アロネーシス及びドライスキン誘発性アロネーシスの発生にも関与していることが示唆された。

以上のことから、脊髄CCK2Rは機械的アロネーシスの発生に関与するアロネーシス・パスウェイの駆動に関与する鍵分子であることから、痒覚過敏の治療標的分子になり得ることが示唆された。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、公益財団法人コーセーコスメトロジー研究財団のご支援をいただきましたことに心より感謝を申し上げます。また本研究を遂行するにあたり、ご指導いただいた順天堂大学大学院医学研究科環境医学研究所の高森建二特任教授、またご協力いただいた当研究グ

ループの先生方に深謝いたします。

(引用文献)

- 1) Tominaga, M. and Takamori, K. Peripheral itch sensitization in atopic dermatitis. *Allergol. Int.* **71**, 265-277 (2022).
- 2) Dufresne, M. *et al.* Cholecystokinin and gastrin receptors. *Physiol. Rev.* **86**, 805-847 (2006).
- 3) Nagata, A. *et al.* G protein-coupled cholecystokinin-B/gastrin receptors are responsible for physiological cell growth of the stomach mucosa in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **93**, 11825-11830 (1996).
- 4) Miyamoto, T. *et al.* Itch-associated response induced by experimental dry skin in mice. *Jpn J Pharmacol.* **88**, 285-292 (2002).