

慢性搔痒における一次求心性神経由来因子NPTX2の役割

兼久, 賢章

<https://hdl.handle.net/2324/4475059>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (創薬科学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏名	兼久 賢章		
論文名	慢性掻痒における一次求心性神経由来因子 NPTX2 の役割		
論文調査委員	主査 九州大学	教授 津田 誠	
	副査 九州大学	教授 西田 基宏	
	副査 九州大学	准教授 野田 百美	
	副査 九州大学	准教授 齊藤 秀俊	

論文審査の結果の要旨

令和3年2月5日(金)に主査および副査の計4名で兼久賢章氏の論文審査を行った。本博士論文において兼久氏は、慢性掻痒モデルマウスの一次求心性神経においてNPTX2が発現上昇することを見出し、同因子が慢性掻痒の悪化に寄与することを明らかにした。

痒みは皮膚・粘膜を搔破したくなる感覚と定義され、搔破による異物の除去は生体防御システムとして重要である。しかしながら、アトピー性皮膚炎をはじめ多くの皮膚疾患、全身疾患において痒みが持続的に生じる慢性掻痒では、搔破による皮膚炎が痒みを増大させ悪循環に陥る。痒みシグナルは皮膚の一次求心性神経終末において受容され、電気信号に変換されると軸索を通じて脊髄後角へと伝わり、最終的に脳へと伝達されることで痒みを認識する。従来、痒みと皮膚炎の悪循環においては皮膚末梢組織に着目した研究が盛んに行われてきたが、末梢神経と脊髄後角神経系を含めて痒みの悪循環を論じる研究はあまり報告されていない。また痒み脊髄神経回路の理解が進み、ガストリン放出ペプチド受容体(GRPR)を発現する神経集団(GRPR陽性神経)は痒みの感覚を選択的に伝達することが知られているが、慢性掻痒におけるGRPR陽性神経の活動性については不明な点が多い。そこで慢性掻痒におけるGRPR陽性神経の興奮性のグルタミン酸シナプス伝達変化について検討を行うことで、皮膚末梢組織のみならず、中枢神経系を交えたより個体全体での慢性掻痒メカニズムの解明を目指した。

GRPRプロモーターの下流に蛍光タンパク質を搭載したアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターをマウス頸部脊髄後角内に投与し、蛍光タンパク質により標識された神経から電気生理学的な検討を行った。標識神経の多くは興奮性神経に多くみられるdelay firingを示す細胞割合が多く認められ、同細胞に対しGRPRのリガンドであるGRPを処置したところ細胞の脱分極応答が記録された。これらのことから、AAVベクターによりGRPRプロモーター制御下で標識した神経が機能的なGRPRを発現していることが確認された。そこで、これら標識神経をGRPR陽性神経として更なる検討を行った。AAVベクターを用いて脊髄後角GRPR神経を標識した後、ジフェニルシクロプロペノンを上背部に塗布することで接触皮膚炎モデルを作製した。その後、脊髄急性単離スライス標本を作製し標識神経においてグルタミン酸シナプス伝達変化を検討した結果、コントロール群に比べ皮膚炎モデルで有意にグルタミン酸シナプス伝達入力頻度が増大していた。これはアトピー性皮膚炎モデルを用いた検討においても同様に観察され、慢性掻痒における

GRPR 陽性神経でのグルタミン酸シナプス伝達増大を初めて見出した。

続いて、グルタミン酸シナプス伝達の増強メカニズムを明らかにするために、一次求心性神経由来の機能分子に着目した。グルタミン酸シナプス伝達増強に関与する因子を探索した結果、慢性掻痒の一次求心性神経におけるNeuronal pentraxin 2 (NPTX2)の発現上昇を見出した。NPTX2の遺伝子欠損マウスでは、慢性掻痒において標識したGRPR陽性神経でのグルタミン酸シナプス伝達の増強が有意に抑制され、さらにNPTX2遺伝子欠損マウスでは接触皮膚炎モデル時の搔破行動や皮膚炎症に改善が認められた。

NPTX2の一次求心性神経での役割について詳細に検討するために、一次求心性神経へのAAVを用いた遺伝子発現技術を新たに構築した。この手法を用いて、NPTX2遺伝子欠損マウスの一次求心性神経にNPTX2をレスキューさせた場合、コントロール群に比べて接触皮膚炎モデルマウスにおける搔破行動が有意に増大した。反対に、NPTX2を機能抑制するドミナントネガティブ体を発現させた場合には、接触皮膚炎における搔破行動が有意に減弱した。これらの結果から、一次求心性神経由来のNPTX2が慢性掻痒の増悪に寄与することが示唆された。

以上、兼久氏の研究結果から、接触皮膚炎およびアトピー性皮膚炎モデルマウスの一次求心性神経で発現増加するNPTX2が同神経と脊髄後角神経間のシナプス伝達を増強させ、それが慢性掻痒の増悪に重要な役割を担っていることが明らかとなった。本研究により、この新しいメカニズムは慢性掻痒の理解を大きく前進させ、同因子を標的とした創薬にもつながることが期待される。本内容は学位請求論文として価値ある内容であり、最終試験での主査および副査からの試問に対しても的確な回答を得た。したがって、本論文が博士(創薬科学)の学位に値すると認める。