

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Allergic Diseases and Immunology
(Research on Allergic Diseases and Immunology)

研究開発課題名： (日本語) 末梢神経の生体イメージングを用いた新規止痒薬剤の開発
(英語) Development of novel antipruritic drug using in vivo imaging of peripheral nerves

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人京都大学・医学部・特定准教授・大塚 篤司
所属 役職 氏名： (英語) Kyoto university, Associate professor, Atsushi Otsuka

実施期間： 平成 28年 10月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語)
開発課題名： (英語)

研究開発分担者 (日本語) 梶島健治、中嶋千紗、梶田昌裕
所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

(1) 二光子励起顕微鏡を用いた神経線維の定量化

多くの皮膚疾患は「かゆみ」を有しており、皮膚科診療において「かゆみ」コントロールすることは、非常に重要な治療項目であるにもかかわらず、しばしば治療に難渋する。また「かゆみ」は主観的な判断であり、客観的に定量することは困難である。大塚篤司特定准教授(京都大学大学院医学研究科)、梶島健治教授、中嶋千紗研究員らのグループとともに、イミキモド誘導乾癬様皮膚炎モデルマウスを作製し、

搔破行動の観察や、二光子励起顕微鏡を用いた神経線維の定量化を試みた。乾癬様皮膚炎をおこしたマウスでは搔破回数の著明な増加を認めた。また、乾癬様皮膚炎を誘導したマウス耳介を二光子励起顕微鏡で観察すると神経線維が増加していることが分かり、「かゆみ」の定量化につながると考えられた。

(2) 化合物 X を主成分とする新規止痒剤の開発

大塚篤司特定准教授（京都大学大学院医学研究科）、梶島健治教授、中嶋千紗研究員 梶田昌裕（エーザイ株式会社）らのグループとともに、新規止痒剤候補として期待している主成分の化合物 X を表皮角化細胞に添加することで、炎症性サイトカインの産生の低下を認めた。今後は神経培養細胞における、化合物 X の反応性を検討する予定である。

(3) 免疫担当細胞が及ぼす皮膚末梢神経の機能評価

アトピー性皮膚炎をはじめとする皮膚アレルギー性疾患では、「かゆみ」は主症状の一つである。アトピー性皮膚炎患者における皮膚内の末梢神経の数や体積は、健常人のと比較して増加することが知られている。また、アトピー性皮膚炎を形成するためには、多くの免疫担当細胞が病変部に浸潤することが知られている。免疫担当細胞の内、好酸球や好塩基球もアトピー性皮膚炎の病態形成に重要であることが報告されている。大塚篤司特定准教授（京都大学大学院医学研究科）、梶島健治教授、中嶋千紗研究員らのグループは、ある種のアトピー性皮膚炎モデルマウスにおいて、皮膚末梢神経が好塩基球の皮膚浸潤に関連しており、サイトカインやケモカインの産生を認めることを見出した。また、今後末梢神経と好塩基球の関係性を検討することにより、新規止痒剤のターゲットを見出し得る可能性を想定している。

(1) Quantification of nerve fibers using two-photon excitation microscope

Many skin diseases have "itching", and controlling "itch" in dermatology treatment is a very important, however it is often difficult to treat. Also, "itching" is a subjective judgment, it is difficult to objectively quantify. We used imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis model mice performed by a group of Associate Professor Atsushi Otsuka (Graduate School of Medicine, Kyoto University), Professor Kenji Kabashima and Chisa Nakashima, observing the scratching behavior and using a two-photon excitation microscope. We attempted to quantify the nerve fibers in the epidermis. Mice with psoriasis-like dermatitis showed a marked increase in the number of scratching behavior. In addition, observation of the mouse ear that induced psoriasis-like dermatitis with a two-photon excitation microscope revealed that the nerve fibers increased in the epidermis, which was thought to lead to the quantification of "itch".

(2) Development of a novel antipruritic agent containing compound X as a main component

Our group, Associate Professor Atsushi Otsuka (Graduate School of Medicine, Kyoto University), Professor Kenji Kabashima, Chisa Nakashima, and Masahiro Kajida (Eisai Co., Ltd.), examined the efficacy of compound X on epidermal keratinocytes in vitro experiments, and a decrease in inflammatory cytokine production was observed. We are currently investigating the reactivity of compound X in neural cultured cells.

(3) Function evaluation of skin peripheral nerve exercised by immunocompetent cells

In cutaneous allergic diseases including atopic dermatitis, "itching" is one of the main symptoms. It is known that the number and volume of the peripheral nerve in the epidermis in patients with atopic dermatitis increases compared with healthy people. In addition, it is known that many immunocompetent cells infiltrate into lesions to form atopic dermatitis. Eosinophils and basophils among immunocompetent cells have also been reported to be important for the pathogenesis of atopic dermatitis. Our group, Associate Professor Otsuka Atsushi (Graduate School of Medicine, Kyoto University), Professor Kenji Kabashima, and Chisa Nakajima, has found that skin peripheral nerves are associated with skin infiltration of basophils in several atopic dermatitis models and found to allow the production of cytokines and chemokines. In addition, by considering the relationship between the peripheral nerve and basophils in the future, we anticipate the possibility of finding a target for a new antipruritic agent.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 3 件）

1. Kitayama N, Otsuka A, Nonomura Y, Nakashima C, Honda T, Kabashima K. Decrease of serum IL-32 level in patients with atopic dermatitis after cyclosporine treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Apr 12.
2. Kabashima K, Otsuka A, Nomura T. Linking air pollution to atopic dermatitis. *Nat Immunol*. 2016 Dec 16;18(1):5-6.
3. Rerknimitr P, Tanizaki H, Yamamoto Y, Amano W, Nakajima S, Nakashima C, Nonomura Y, Wititsuwannakul J, Miyachi Y, Otsuka A, Kabashima K. Decreased Filaggrin Level May Lead to Sweat Duct Obstruction in Filaggrin Mutant Mice. *J Invest Dermatol*. 2017 Jan;137(1):248-251.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 中嶋千紗、大塚篤司、椛島健治、日本研究皮膚科学会 第 41 回学術総会、2016/12/9、The crosstalk between peripheral nerves and immune cells in the pathogenesis of pruritic skin diseases. 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし。

(4) 特許出願