

＜論文概要＞

“Brain allopregnanolone induces marked scratching behaviour in diet-induced atopic dermatitis mouse model”

＜研究結果のポイント＞

- アトピー性皮膚炎を発症したマウスにアロプレグナノロンを脳内投与すると、掻痒行動（痒みによる引っ掻く行動）が増加することを見出した。
- アトピー性皮膚炎発症マウスにアルコールを投与すると、脳内にアロプレグナノロンが増加し、掻痒行動が増加した。
- アルコール誘発掻痒行動が、アロプレグナノロン合成酵素阻害薬フィナステリドの投与により抑制された。

＜発表内容＞

【研究の背景】

アトピー性皮膚炎は、強い痒みを伴う湿疹が繰り返し出現する皮膚の病気です。アトピー性皮膚炎の患者は、アルコール摂取や睡眠時に痒みが増悪することが知られていますが、そのメカニズムは明らかになっていませんでした。一方、これまでに藤井らは、ヒトのアトピー性皮膚炎の病態を示すモデルマウス^{注1}（以下、アトピーマウス）を用いて、エタノールおよび睡眠作用のあるバルビツール酸系薬が脳内の特定の受容体に作用して掻痒行動（痒みによる引っ掻く行動）を増悪させることを明らかにしました^{注2, 3}。そこで、エタノールやバルビツール酸系薬と類似した作用を示す生体内物質が痒み行動に関与するのではと考えました。脳内にはニューロステロイドと呼ばれる生体内物質が多数存在し、様々な生理反応や病気に関与することが知られていますが、ニューロステロイドと痒みとの関連はこれまで全く報告されていません。今回、共同研究グループは、脳ニューロステロイドの一種であり、鎮静/催眠作用を示すアロプレグナノロンに着目し、アトピーマウスにおける掻痒行動との関連を検討しました。

注 1) Fujii et al. “Atopic dermatitis-like pruritic skin inflammation caused by feeding a special diet to HR-1 hairless mice.” *Exp. Dermatol.*, 14, 460–468 (2005)

注 2) Fujii et al. “Ethanol aggravates itch-related scratching in hairless mice developing atopic dermatitis.” *Eur. J. Pharmacol.*, 611, 92–99 (2009)

注 3) Fujii et al. “Barbiturates enhance itch-associated scratching in atopic dermatitis mice: A possible clue to understanding nocturnal pruritus in atopic dermatitis.” *Eur. J. Pharmacol.*, 836, 57–66 (2018)

【研究成果】

共同研究グループは、正常なマウスとアトピーマウスにアロプレグナノロンを投与したところ、正常なマウスでは掻痒行動が全く変化しなかったのに対して、アトピーマウスでは掻痒行動が著しく増加す

ることを見出しました。また、このアロプレグナノロン投与による搔痒行動の増悪は、正常マウスに痒み物質を皮内注射した急性の痒みモデルでは認められなかったことから、慢性の痒み状態においてみられる現象であると考えられました。次に、アトピーマウスでみられたアロプレグナノロン投与による搔痒行動のメカニズムを薬理的に解析したところ、アロプレグナノロンは脳内において、 γ -アミノ酪酸 GABA_A 受容体刺激作用とセロトニン 5-HT₃ 受容体阻害作用を介して搔痒行動を増加させることが分かりました。

さらに、エタノールを投与すると脳内でアロプレグナノロンが増加するとの知見に着目し、脳内で産生されたアロプレグナノロンと搔痒行動との関連を検討しました。アトピーマウスにエタノールを経口投与すると、脳内にアロプレグナノロンが一過性に増加し、その増加と時間的に一致して搔痒行動が増加しました。また、このエタノール投与による脳内アロプレグナノロンの増加と搔痒行動の増加は、アロプレグナノロン合成酵素薬であるフィナステリドの前処置により抑制されたことから、アトピーマウスにおけるアルコール摂取による搔痒行動の増加には内因性に産生されたアロプレグナノロンが一部関与することを明らかにしました。

【今後の展開】

今回の研究から、アロプレグナノロンがアトピー性皮膚炎の痒みの増悪に関与することを世界で初めて明らかにしました。また、AGA（男性型脱毛症）の治療薬として承認されているフィナステリドの投与によりアトピー性皮膚炎の痒みが制御できる可能性を示しました。今後、アロプレグナノロンをはじめとするニューロステロイドとアトピー性皮膚炎の痒みとの関連がさらに明らかになることにより、アトピー性皮膚炎の痒みに対する新しい治療薬の開発につながることを期待されます。

【発表雑誌】

雑誌名：

Scientific Reports

発表タイトル：

Brain allopregnanolone induces marked scratching behaviour in diet-induced atopic dermatitis mouse model

著者：

Masanori Fujii¹⁾ *, Sayaka Ohgami¹⁾, Erika Asano¹⁾, Takanori Nakayama¹⁾, Takahiro Toda¹⁾, Takeshi Nabe^{1,2)}, Susumu Ohya^{1,3)}

*：コレスポンディングオーサー

著者所属：

- 1) 京都薬科大学 薬理学分野
- 2) 摂南大学 薬学部 薬効薬理学研究室
- 3) 名古屋市立大学 医学部 薬理学分野