

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 乙第 2420 号

Involvement of  $\mu$ -opioid receptors and  $\kappa$ -opioid receptors in itch-related scratching behaviour of imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis in mice

(イミキモド誘発乾癬様病態モデルマウスの痒み行動における  $\mu$  オピオイド受容体及び  $\kappa$  オピオイド受容体の関与)

高橋 伸明 (たかはし のぶあき)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

多くの乾癬患者は抗ヒスタミン薬抵抗性の痒み (難治性痒み) を感じており、患者の生活の質 (QOL) を著しく低下させる。しかしながら、今も尚、乾癬における痒みの発症原因は不明であり、有効な治療法も開発されていない。我々は以前に、乾癬患者の痒みに表皮角化細胞が発現するオピオイドシステムが関与することを報告している。そこで本研究では、イミキモド誘発乾癬様病態モデルを用いて、オピオイドシステム、特に  $\mu$  オピオイド受容体 (MOR) 及び  $\kappa$  オピオイド受容体 (KOR) に着目することで、これら受容体の乾癬の痒みへの関与性について検討した。

C57BL/6 マウスの頸背部皮膚に 5% イミキモドクリームを 1 日 1 回、5 日間塗布することで、乾癬様皮膚炎を惹起した (IMQ マウス)。IMQ マウスでは、乾癬患者と同様にヒスタミン  $H_1$  受容体拮抗薬抵抗性の搔破行動が惹起された。ウエスタンブロット法を用いた検討により、IMQ マウスの表皮、後根神経節 (DRG) 及び脊髄において、MOR 発現量が増加していた。一方、IMQ マウスの DRG 及び脊髄では KOR 発現量が減少する傾向が認められ、表皮では KOR は検出限界以下であった。MOR アンタゴニストであるナロキソンの経皮及び腹腔内投与は、IMQ マウスの自発運動量に影響を及ぼすことなく、搔破行動を有意に抑制した。また、中枢移行性のある KOR アゴニストである ICI-199,441 の経口投与も、IMQ マウスの自発運動量に影響せず、搔破行動を有意に抑制した。一方、中枢移行性の低い KOR アゴニストであるアシマドリンの経口投与は、IMQ マウスの搔破行動に影響を及ぼさなかった。以上の結果より、イミキモド誘発乾癬様病態モデルの痒みには、末梢及び中枢の MOR 及び中枢の KOR が関与しており、これらのオピオイド受容体が乾癬患者の痒みに対する治療標的になることが示唆された。