

Type 2 cytokine-JAK1 signaling is involved in the development of dry skin-induced mechanical allodynia

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2024-06-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 豊澤, 優衣 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2003555

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2748 号

Type 2 cytokine-JAK1 signaling is involved in the development of dry skin-induced mechanical allodynia

2 型サイトカイン-JAK1 シグナル経路は、ドライスキン誘発性の機械的アロネーシスの発症に関与している

豊澤 優衣 (とよさわ ゆい)

博士 (医学)

論文内容の要旨

機械的アロネーシスは、通常は無害な機械刺激によって誘発される痒覚過敏現象である。乾皮症やアトピー性皮膚炎(AD)などのドライスキンを発症起点としたかゆみ関連疾患では、この痒覚過敏現象がかゆみと搔破の悪循環(イッチ・スクラッチサイクル)の引き金となる。ドライスキンモデルであるアセトン-エーテル-水(AEW)マウスは機械的アロネーシスを呈するが、その発症メカニズムは不明である。近年、ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬はADの治療に用いられており、高い鎮痒効果を発揮することが報告されている。しかしながら、JAK阻害薬の機械的アロネーシスに対する有効性と作用点は明らかにされていない。

そこで本研究では、AEWモデルを用いて、種々の経口JAK阻害薬の機械的アロネーシスに対する阻害効果と作用機序の解明を目指した。機械的アロネーシスは、von Freyフィラメントという一定の力のかかる器具を用いて、各マウスに繰り返し合計30回の機械刺激を与え、刺激直後の搔き行動の総数を機械的アロネーシスコアとして計測して評価した。JAK1/2阻害薬・バリシチニブ、JAK1選択的阻害薬・アブロシチニブ、JAK2選択的阻害薬・AZ960はいずれも機械的アロネーシスを抑制させることが機械アロネーシスコアの減少によって示された。これらの阻害薬の中では、アブロシチニブが最も顕著な抑制効果を示した。さらに、IL-4、IL-13、胸腺間質リンホポエチン(TSLP)に対する中和抗体は、ドライスキン誘発性機械的アロネーシスを有意に抑制した。一方、IL-4、IL-13、TSLPの皮内投与は機械的アロネーシスを誘発し、アブロシチニブは各サイトカイン誘発反応を効果的に軽減した。複数のサイトカインを同時に検出および定量できる高感度マルチプレックスアッセイにより、コントロール皮膚と比較して、AEW処置の皮膚においてIL-4、IL-13、IL-31、TSLPが検出され、なかでもTSLPレベルは有意に上昇した。これらの知見から、ドライスキンによる機械的アロネーシスの発症に2型サイトカイン-JAK1シグナルが関与していることが示唆された。本研究は、乾燥性皮膚疾患に伴う痒覚過敏症に対する治療およびこのシグナル経路におけるJAK阻害薬の役割の解明の一助となる。