OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	P75 Plays a Key Role in the Induction of the Sprouting of Sensory Nerve Fibers in Inflamed Skin
Author(s)	谷口, 学
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48903
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

氏名	谷口（たにぐち） 学（まなぶ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　２２３１７　号
学位授与年月日	平成 20 年３月 25 日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学位論文名	P75 Plays a Key Role in the Induction of the Sprouting of Sensory Nerve Fibers in Inflamed Skin （慢性皮膚炎モデルマウスにおける表皮の肥厚及び表皮内神経線維侵入の機序における P75 の役割について）
論文審査委員	（主査） 教　授　遠山　正彌 （副査） 教　授　片山　一朗　　教　授　細川　　亙

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

通常ヒト表皮内にはごく少数の感覚神経末梢枝しかみられない。しかしアトピー性皮膚炎をはじめとする痒みを伴う炎症皮膚においては、これら感覚神経末梢枝が表皮内に伸長し、末梢枝の著しい発達、即ち末梢枝のスプラウティングが観察される。このことが痒み症の増強につながると考えられている。しかしながら、どのような機序で感覚神経末梢枝のスプラウティングが起こるのかは不明である。我々はこの機序の解明の為、１）痒み炎症時における表皮ケラチノサイトでの NGF の発現増強、２）NGF の神経突起伸展作用という２点に着目した。即ち痒みを伴う炎症時に表皮内で発現増強した NGF が感覚神経末梢枝のスプラウティングを引き起こすと想定した。もし我々の想定が正しいなら表皮内で NGF の受容体である p75 受容体或いは TrkA 受容体が炎症時の表皮内に発現増強していなければならない。

そこでアトピー性皮膚炎モデルマウス NC/Nga マウスを用いて以下の予備実験を行った（未発表データ）。このマウスの耳介にピクリルクロライド（PC）を塗布すると表皮の肥厚と表皮ケラチノサイトでの NGF の発現増強が見られた。一方、NGF の受容体である p75 受容体或いは TrkA 受容体も NGF 同様表皮ケラチノサイトにおいて PC 塗布後、発現増強を示した。さらに PC 塗布マウスでは肥厚した表皮内に p75 陽性感覚神経末梢枝が正常と比べて多数観察された。以上の事実は痒み炎症時に表皮ケラチノサイトにおいて発現上昇した NGF が p75 受容体を介して表皮の増殖と感覚神経末梢枝のスプラウティングを引き起こす可能性を示す。本研究はこの可能性を確立することを目指す。本研究では p75 KO マウスを用いて PC を塗布後、コントロールマウス（C57BL/6 マウス）と比べて、表皮の増殖、感覚神経末梢枝のスプラウティングが抑制されるか否かを検討し NGF-p75 経路が痒み・炎症時の表皮増殖、感覚神経末梢枝のスプラウティングのキー経路であることの確立を目指す。

〔　方法ならびに成績　〕

NGF-75 経路が痒み・炎症時に表皮および感覚神経末梢枝の増殖のキーであることの証明に関する研究

実験動物として p75 KO マウスおよび C57BL/6 マウスを用いる。これらのマウスの腹部皮膚に PC（アセトン・オリーブオイルに溶解した５％PC)を塗布し感作を行う。７日後１％PC を耳介皮膚に一週間に一回の頻度で４回塗布、

その後は一週間に三回の頻度で行い、合計 10 回の惹起を行った。最終塗布の翌日に灌流固定を行い組織学的検索に供与する。PC 非塗布群はアセトン・オリーブオイルのみを同様に塗布する。組織学的検討として表皮の増殖の有無の検討（H-E 染色)、表皮での NGF、P75 の発現増強の有無の検討（免疫組織化学)、表皮内 p75 陽性線維の増加の有無の検討（免疫組織化学）を行う。また、表皮内神経線維の変化をサブスタンス P（SP）および PGP9.5 をマーカーとして、いずれも免疫組織学的手法を用いて行った。その結果、C57BL/6 マウス皮膚に PC を反復塗布すると皮膚の炎症が誘発され、表皮の増殖及び皮下組織の肥厚、表皮内の NGF 発現の増強、p75 陽性の表皮内スプラウティングが認められた。さらに表皮ケラチノサイトは p75 を発現していた。加えて皮膚炎を発症した耳の表皮において PGP9.5 陽性及び SP 陽性を示す感覚神経線維が多数表皮内に侵入しているのを確認した。

次に我々は p75 KO マウスを用いた解析により、PC を反復塗布したマウス群において表皮の肥厚がほとんど認められない事、また表皮内における知覚神経繊維の侵入が認められない事を明らかにした。以上の結果は、NGF が感覚神経線維上に発現する NGF 受容体である p75 を介して神経線維のスプラウティングを制御していること、また表皮の肥厚は表皮ケラチノサイトより分泌された NGF がケラチノサイトに発現する p75 を介して Autocrine および paracrine 的な機構を介して制御されている可能性を示唆するものである。

〔 総　　括 〕

C57BL/6 マウス皮膚に PC を塗布すると表皮の増殖、表皮内の NGF 発現の増強、p75 陽性線維の表皮内 sprouting が認められた。加えて皮膚炎を発症した耳の表皮において PGP9.5 陽性及び SP 陽性を示す感覚神経線維が多数表皮内に侵入しているのを確認した。さらに表皮細胞は p75 を発現していた。一方 PC 塗布 p75 KO マウスでは表皮の増殖と感覚神経線維の sprouting は観察されなかった。以上の事実より PC 塗布による神経線維の sprouting と表皮の増殖はそれぞれが発現する p75 受容体を介して惹起されることが明らかとなった。今後の課題は NGF-p75 結合以後のシグナル経路の解明と p75 KO マウスは痒みを受容しないのかという行動解析である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文により、C57BL/6 マウス皮膚に PC を塗布すると表皮の増殖、表皮内の NGF 発現の増強、p75 陽性線維の表皮内 sprouting が誘導されることを明らかにした。加えて皮膚炎を発症した耳の表皮において PGP9.5 陽性及び SP 陽性を示す感覚神経線維が多数表皮内に侵入しているのを確認した。さらに表皮細胞は p75 を発現していた。一方 PC 塗布 p75 KO マウスでは表皮の増殖と感覚神経線維の sprouting は観察されなかった。以上の事実より PC 塗布による神経線維の sprouting と表皮の増殖はそれぞれが発現する p75 受容体を介して惹起されることが明らかとなった。本論文の成果は新規のかゆみの分子メカニズムを明らかにしたことであり、今後、難治性のかゆみを伴う炎症疾患にたいして抗炎症作用および痒みを抑制する薬剤の開発につながる可能性を示唆している。以上の理由により、本論文は学位に値するものと認める。