

「慢性搔痒の新規メカニズムの解明」

講師：青木 淳賢 先生

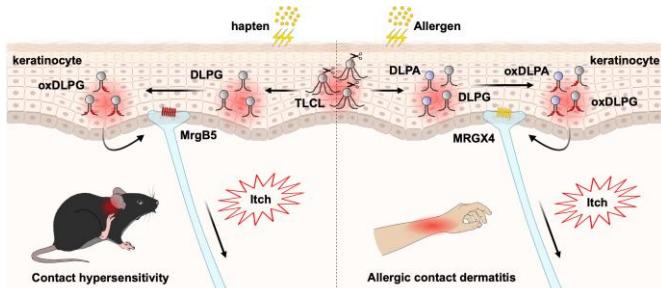
東京大学大学院薬学系研究科 教授

日時：令和7年12月19日（金）17:00～18:00

場所：名古屋市立大学桜山キャンパス
医学研究棟11階講義室B

要旨

ヒスタミン非依存性慢性搔痒（かゆみ）の分子メカニズムは、現在の搔痒研の主要なテーマである。Mas関連Gタンパク質共役受容体（Mrgpr）ファミリーの複数のメンバーが、一次感覚ニューロンおよび一部の免疫細胞において搔痒原を感知する搔痒受容体として最近同定された。しかし、特に慢性搔痒状態においてMrgprを活性化する内因性搔痒物質は依然として限定的である。乾燥皮膚、接触過敏症（CHS）、アレルギー性搔痒症の3つのマウスモデルにおいて、12種類のMrgprを欠損するMrgprクラスター／ノックアウトマウスでは搔爬行動が著しく減少することから、12種類のMrgprのいずれかを活性化し搔爬行動を引き起こす内因性搔痒原が存在しなければならない。本研究では、酸化リン脂質（oxPLs）がヒスタミン非依存性の新規搔痒原質であり、主にNP1 DRGニューロンに発現する12種類のMrgprsの一つであるMrgB5を介して作用することを実証した。我々は、皮膚疾患の3つのマウスモデルから調製した皮膚抽出物の活性化能に基づいて、20種類のマウスおよび8種類のヒトMrgprsをTGF α 切断アッセイを用いてスクリーニングし、MrgB5がCHS皮膚からの親油性画分に最も強く反応することを発見した。脂質体分析により、CHS皮膚では2つのリノール酸を有するホスファチジルグリセロール（ジリノレオイルPG、DLPG）が有意に増加していることが示された。DLPG自体はMrgB5を活性化しなかったが、DLPGの酸化生成物（oxDLPG）はMrgB5を強力に活性化し、マウスに搔爬行動を誘発した。マウスにおけるMrgB5ノックアウトは、oxPL誘発性および接触性皮膚炎関連のかゆみの両方を著しく軽減した。LC-MSを用いたoxDLPGの包括的解析とDLPGの化学修飾を組み合わせた結果、複数のoxDLPG種がMrgB5の活性成分であり、その一部がCHS皮膚で増加していることが明らかになった。ヒトの8つのMrgprsのうち、マウスMrgB5と同様にoxPLsに敏感だったのはMRGX4のみであった。本研究は、非ヒスタミン性のかゆみにおけるoxPLsの新たな役割を明らかにし、皮膚疾患に伴う慢性のかゆみに対する新たな薬剤ターゲットを提供するものである。



ご略歴

東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了
1992年4月 臨床医学総合研究所 研究員（野本明男博士）
1994年9月 東京大学 薬学部 衛生化学教室 助手
2000年6月 東京大学 薬学部 衛生化学教室 助教授
2005年10月 JSTさきがけ研究員（～2009年3月）
2007年4月 東北大学大学院薬学研究科 教授
2015年4月 東北大学 総長補佐（～2017年3月）
2018年1月 東北大学リサーチプロフェッサー
2020年4月 現職

世話人：服部光治（薬学研究科） mhattori@phar.nagoya-cu.ac.jp

