S07-5 機能不全型CFTR発現マウスにおけるダニ誘発性掻痒および皮膚線維化の増大

○首藤　剛[1,2]，橋本　泰明[1,2]，水之江　翔太[1,2]，スイコ　メリーアン[1,1]，甲斐　広文[1,2]
[1]熊本大院医薬，[2]熊本大グローバル COE「細胞系譜制御研究の国際的人材育成ユニット」

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator（CFTR）は，ABC トランスポーターファミリーに属する cAMP 依存性の Cl^- イオンチャネルである．CFTR の機能が低下または欠損すると，CFTR によって調節される細胞内のさまざまな現象に異常を来たし，難治性呼吸器疾患である嚢胞性線維症 (CF) を引き起こす．一方，近年，CFTR が，皮膚ケラチノサイトにも発現していることが明らかになったが，その生理的意義については不明である．本研究では，皮膚ケラチノサイトにおける CFTR の役割を明らかにすることを目的とし，正常型 CFTR を発現するマウスおよび CF 患者に最も多い CFTR 機能低下変異体である ΔF508-CFTR を発現するマウスをそれぞれダニ共存下で飼育し，マウスの掻破行動およびその皮膚所見を観察した．その結果，ΔF508-CFTR 発現マウスにおいては，ダニに対する感受性が増加し，nerve growth factor（NGF）の過剰産生およびそれに伴う抗 PGP9.5 抗体陽性知覚神経 C 線維の表皮内への伸長を引き起こし，顕著な掻破行動の上昇や皮膚線維化を誘発することが示唆された．また，CFTR 機能阻害剤（グリベンクラミド）処理マウスにおいても皮膚における NGF の発現上昇および掻破行動の上昇が引き起こされた．さらに，ヒトケラチノサイト HaCaT 細胞における CFTR 機能阻害によっても，ダニ抗原誘発性の NGF 発現上昇が引き起こされた．これらの結果より，皮膚ケラチノサイトにおける CFTR 機能は，ダニ抗原などの外敵ストレスに対する適切な炎症応答およびその収束の制御において重要な役割を担うことが示唆され，CFTR が一部の皮膚掻痒疾患の新規治療標的となる可能性を示唆している．