

26T-am02S

イミキモド誘発乾癬モデルマウスにおけるヒスタミン H₄ 受容体を介する IL-36 の産生誘導

○武井 美紗子¹, 大石 信雄¹, 山浦 克典¹, 小沼 盛司¹, 神戸 直智², 佐藤 洋美¹, 樋坂 章博¹ (¹千葉大院薬, ²千葉大院医)

【目的】 乾癬は紅斑・鱗屑及び表皮の肥厚を主徴とし、増悪と寛解を繰り返す慢性難治性皮膚疾患である。未だ治療満足度・薬剤貢献度はともに低く、外見や搔痒から患者の QOL に及ぼす影響は多大である。ヒスタミンが乾癬患者の皮膚病変部にて高濃度に存在することや、ヒスタミン H₄ 受容体 (H₄R) が乾癬患者の形質細胞様樹状細胞 (pDC) で高発現することから、乾癬の病態形成において H₄R が何らかの役割を担っている可能性が考えられるが、その機構を明確にする研究は未だ成されていない。そこで本研究では H₄R の乾癬病態形成における機構の解明を目的に、Fits らが 2009 年に報告した Imiquimod (IMQ) 誘発乾癬モデルマウスを用いて、皮膚病変に対する H₄R 拮抗薬の作用を検討した。【方法】 BALB/c 系 8 週齢雌性マウスの両耳介に 5% IMQ クリームを 6 日間反復塗布し乾癬様皮膚炎を誘発させた。H₁R 拮抗薬としてフェキソフェナジン (Fex: 50, 200 mg/kg) を、H₄R 拮抗薬として JNJ28307474 (JNJ: 25, 50, 100 mg/kg) を 1 日 2 回 6 日間経口投与した (n=4~8)。皮膚炎症状の指標として耳介腫脹をシクネスゲージで測定し、紅斑・肥厚・鱗屑をスコアリングで評価した。薬剤最終投与 24 時間の耳介組織中の乾癬病態形成関連因子の mRNA 発現量を Real-time PCR 法で測定した。【結果及び考察】 JNJ は 100 mg/kg において耳介腫脹及び肥厚スコアを有意に抑制し、紅斑及び合計スコアを抑制する傾向を示した。さらに IL-36 mRNA 発現は IMQ マウスで顕著に亢進し ($p < 0.001$)、JNJ はこれを 98% 抑制した ($p < 0.05$)。同様に、抗菌ペプチドの一つである S100A9 の mRNA 発現が有意に亢進し ($p < 0.05$)、JNJ はこれを有意ではないが 60% 抑制した。一方でフェキソフェナジンは JNJ のような作用を示さなかった。以上の結果から、IMQ 誘発乾癬モデルマウスにおいて H₄R 刺激は IL-36 産生誘導を介して皮膚病態形成に関与すると考えられた。