

2023年6月8日

温度感受性受容体チャネル TRPV4 が乾癬の病態に 重要な役割を果たすことを解明

乾癬*1は難治性の炎症性皮膚疾患であり、その病態には活性化した樹状細胞や Th17 細胞を主軸とした IL-23/Th17 経路による免疫反応や表皮細胞の増殖、神経線維の延長や神経ペプチドにより生じる痒みなど様々な要因が関与します。

温度感受性 Transient Receptor Potential(TRP)チャネル*2は温度や化学的・物理的刺激を感受することで様々な生態機能を制御することが知られています。ヒトの TRP チャネルには6つのサブファミリーがあり、2021年のノーベル賞を受賞したことで有名な TRP チャネルの1つである TRPV1 は痒み刺激や神経ペプチドを介するアトピー性皮膚炎や乾癬の病態に関与しています。TRPV ファミリーの1つである TRPV4 は、温度や浸透圧、機械的刺激で活性化する非選択性陽イオンチャネルです。細胞内へのカルシウムの流入を生じさせ、様々なシグナル伝達を活性化することで神経情報の伝達や免疫機能の制御、皮膚のバリア機能など我々の体の恒常性を保つことに寄与しています。しかし、乾癬の病態において TRPV4 がどのような影響を及ぼしているかは未だ十分に研究が進んでいませんでした。

群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学講座（群馬県前橋市）は、長崎県立大学栄養健康学科（長崎県西彼杵郡）との共同研究により、皮膚の表皮細胞や神経で発現する **TRPV4 が乾癬の皮疹の病態、重症度に重要な役割を果たしている**ことを明らかにしました。

TRPV4 は乾癬の皮疹部の表皮細胞で発現が上昇していることを見出しました。また TRPV4 遺伝子欠損マウスではイミキモド*3外用誘発乾癬様皮疹の重症度が低下しました。その機序として TRPV4 は表皮細胞における ATP*4の細胞外放出や神経線維から分泌される神経伝達ペプチドを制御することで IL-23/Th17 経路を活性化し、乾癬の皮疹の発症に寄与していることを解明しました。さらに TRPV4 阻害薬を投与することでマウスの乾癬様皮疹の重症度が改善することも分かりました。

本研究の成果によって、TRPV4 が表皮細胞の ATP 放出や神経免疫系を介して乾癬の病態を制御していることが明らかになりました。今後 TRPV4 阻害薬の外用剤などの新たな薬剤の開発につながることを期待されます。

1. 本件のポイント

- 温度感受性 Transient Receptor Potential(TRP)チャンネルの 1 つである TRPV4 が乾癬の表皮細胞で高発現していることを発見した。
- TRPV4 遺伝子欠損マウスは正常マウスよりもイミキモド外用誘発乾癬様皮膚炎の重症度が低下した。
- TRPV4 遺伝子欠損マウスでは乾癬様皮疹部における炎症細胞数や炎症性サイトカイン*5の発現、ATP の量および神経線維や神経ペプチドの発現が低下していた。
- TRPV4 阻害薬の治療によってマウスの乾癬様皮疹が改善した。
- 今回の報告は、TRPV4 が表皮細胞の細胞外への ATP 放出、神経免疫経路を介して乾癬の皮疹を発症させる機序を解明した。

2. 本件の概要

群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学講座の内山明彦講師らの研究グループ（茂木精一郎教授）は、長崎県立大学栄養健康学科細胞生化学研究室（柴崎貢志教授）との共同研究により、難治性の皮膚疾患の 1 つである乾癬の病態のメカニズムにおける TRPV4 の役割を明らかにしました。

乾癬は難治性の皮膚疾患であり、痒みや皮疹による見た目の変化によって生活の質が低下し、悩みを抱える患者さんが多くいます。欧米では有病率は 2-3%と高く、近年本邦でも生活習慣の変化などの要因により徐々に患者さんの数が増えています。そのため乾癬の病態の解明や新しい治療薬の開発の重要性が日々高まっています。

温度感受性 Transient Receptor Potential(TRP)チャンネルは温度や化学的・物理的刺激を感受することで様々な生態機能を制御することが知られています。TRPV ファミリーは TRP チャンネルの 1 つです。TRPV1 は痒み刺激や神経ペプチド介して乾癬の制御に関与することが知られていました。しかし、TRPV4 が乾癬にどのような影響を及ぼしているかは未だ十分に研究が進んでいませんでした。

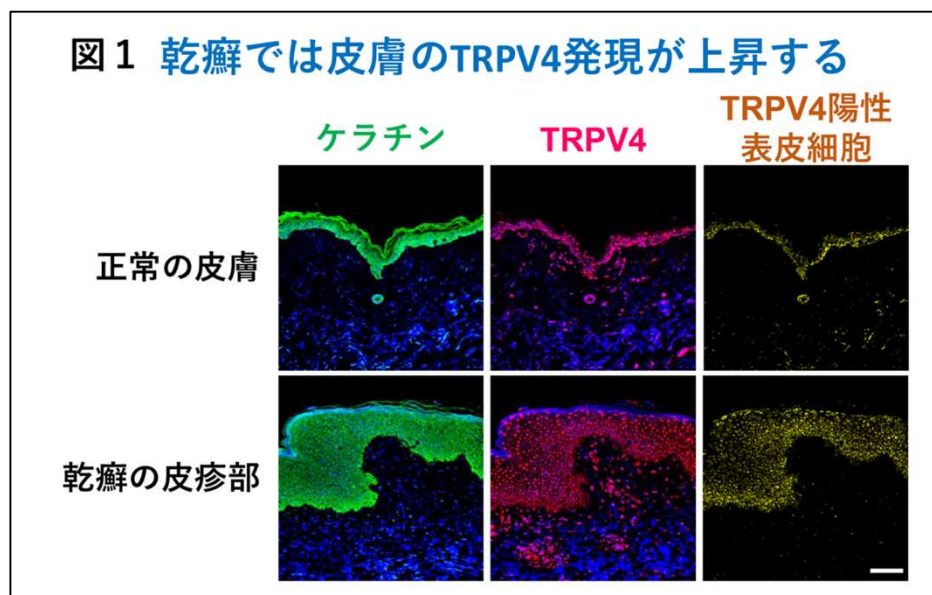
そこで本研究では、TRPV4 が及ぼす乾癬への影響を解明し、さらに TRPV4 の機能を阻害する薬剤を用いた新たな治療薬の開発の可能性について検討することを目的としました。

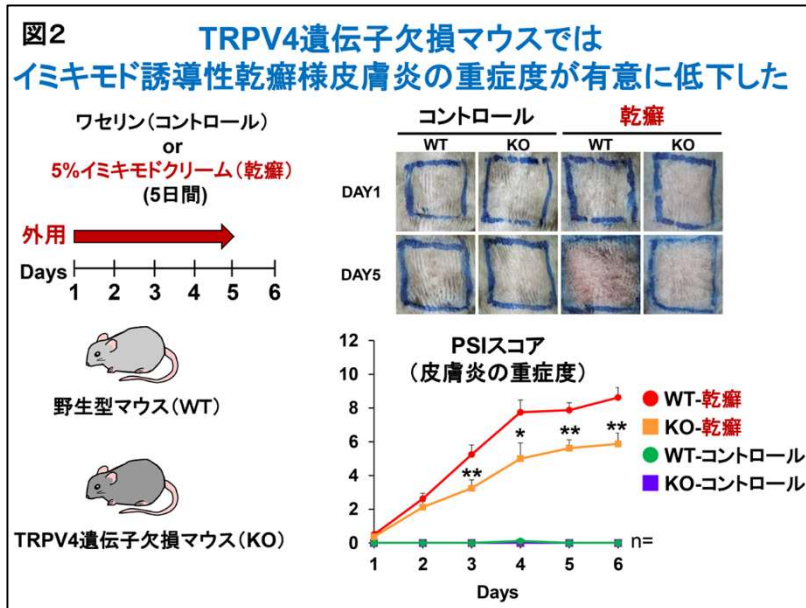
乾癬の患者さんの皮膚と正常の皮膚を比較したところ、乾癬の表皮細胞において TRPV4 が高発現していることを発見しました(図 1)。次にイミキモドを皮膚に外用することで発症する乾癬様皮膚炎モデルを使い TRPV4 が乾癬の病態にどのように関与しているかを調べることにしました。その結果、TRPV4 の遺伝子を欠損したマウスでは正常のマウスと比較して乾癬様皮膚炎の重症度が低下することを見出しました(次項図 2)。

乾癬の皮膚炎部では炎症を生じる細胞（樹状細胞、Th17 細胞）が増え、炎症を引き起こすサイトカイン（TNF- α 、IL-17、IL-23）を産生します。また乾癬の皮疹部では神経線維が伸長し、神経伝達物質を放出し炎症細胞を活性化します。また、細胞外 ATP は傷害関連分子パターン（DAMPs）と呼ばれ、炎症を引き起こす因子として知られています。

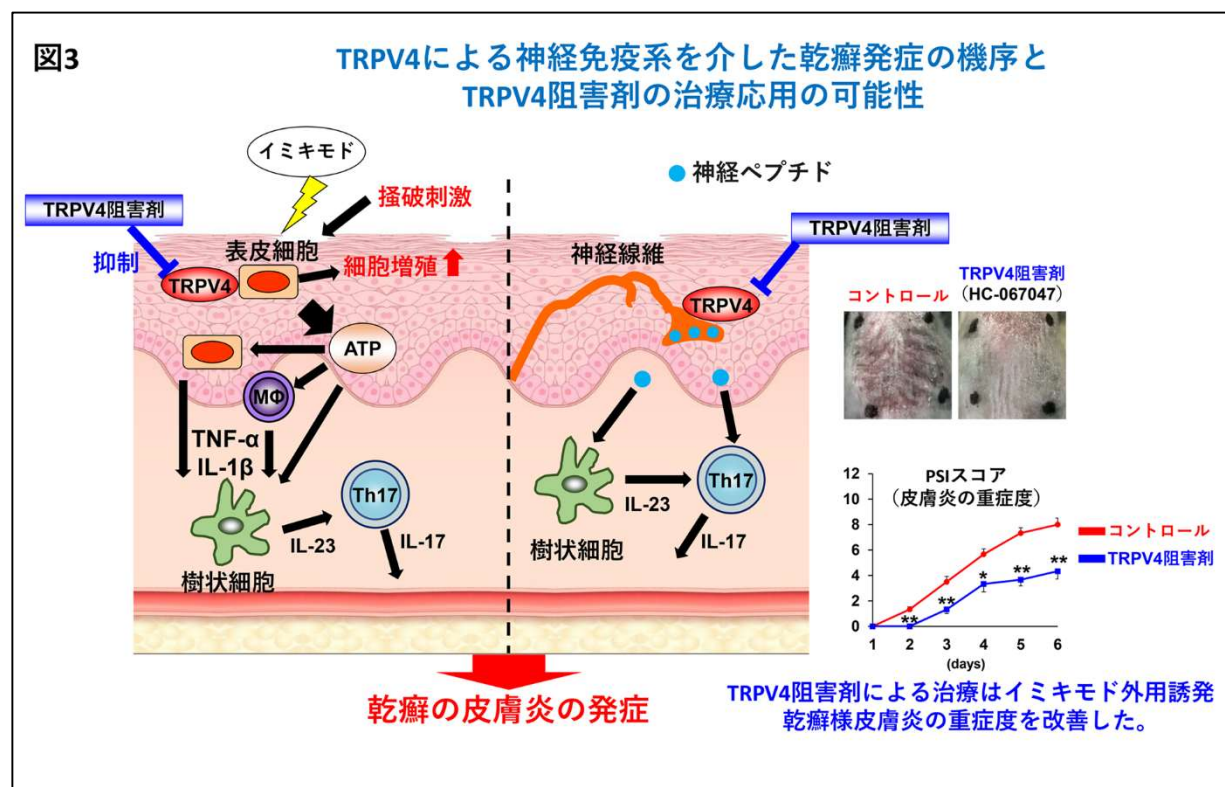
機序を解明するためにマウスの乾癬様皮膚炎部における炎症細胞浸潤、炎症性サイトカイン、神経線維および神経ペプチド、ATP の量について検討しました。その結果、TRPV4 の遺伝子を欠損したマウスでは正常のマウスと比較して、炎症細胞（好中球、マクロファージ）や炎症性サイトカイン（TNF- α 、IL-17、IL-23 など）の発現、ATP の量および神経線維の数や神経ペプチド（CGRP、サブスタンス P）の発現が TRPV4 の遺伝子を欠損したマウスで低下していました。また、表皮細胞を用いた実験では TRPV4 が温度や乾燥などの刺激によって細胞外への ATP 放出を促進し、細胞増殖を促進することも見出しました。

最後に、乾癬様皮膚炎マウスに対する TRPV4 阻害薬（アンタゴニスト）の局所注射による治療効果について検討しました。その結果、TRPV4 阻害薬によって、乾癬様皮膚炎の重症度が改善しました(次頁図 3)。





本研究結果から、TRPV4による乾癬の病態制御の機序についてまとめました(図3)。表皮細胞に発現するTRPV4はイミキモド外用で発現が上昇し、擦過刺激や温度刺激などによって活性化ATPを産生します。表皮細胞はTNF- α やIL-1 β などのサイトカインを産生し樹状細胞の活性化を介し、IL-23/Th17経路を介して乾癬の皮疹を発症します。また乾癬の皮疹で伸長した神経線維が神経ペプチドを産生・放出することでもIL-23/Th17経路を活性化し乾癬の皮疹や搔痒を生じます。TRPV4阻害薬を局所注射することでイミキモド外用誘発乾癬様皮膚炎の重症度が改善しました。



本研究の成果によって、TRPV4 を治療ターゲットとした新たな乾癬の治療アプローチの可能性が見出されました。TRPV4 阻害薬の外用剤などの新たな薬剤の開発につながる可能性もあると考えられます。

本研究の成果は令和 5 年 5 月 30 日に Journal of Investigative Dermatology(米国研究皮膚科学会誌)にオンライン掲載されました。

TRPV4 regulates the development of psoriasis by controlling ATP expression in keratinocytes and the neuroimmune system

Syahla Nisaa Amalia^{#1}, Hritu Baral^{#1}, Chisako Fujiwara^{#1}, Akihiko Uchiyama¹ (論文責任者), Yuta Inoue¹, Sahori Yamazaki¹, Mai Ishikawa¹, Keiji Kosaka¹, Akiko Sekiguchi¹, Yoko Yokoyama¹, Sachiko Ogino¹, Ryoko Torii¹, Mari Hosoi¹, Koji Shibasaki², and Sei-ichiro Motegi¹

1. Department of Dermatology, Gunma University Graduate School of Medicine
2. Laboratory of Neurochemistry, Graduate School of Human Health Science, University of Nagasaki

These authors contributed equally to this work.

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金 基盤 C（21K08340）および一般財団法人 リディアオリリー記念ピアス皮膚科学振興財団による支援を受けて行われました。

掲載サイト

<https://www.jidonline.org/>

【本件に関するお問合せ先】

群馬大学大学院医学系研究科 皮膚科学講座 講師 内山 明彦（うちやま あきひこ）
長崎県立大学栄養健康学科 細胞生化学研究室 教授 柴崎 貢志（しばさき こうじ）

【取材に関するお問合せ先】

群馬大学昭和地区事務部総務課法規・広報係

TEL：027-220-7895

FAX：027-220-7720

E-MAIL：m-koho@jimu.gunma-u.ac.jp

長崎県立大学シーボルト校総務企画課企画グループ

E-MAIL：sangakukan@sun.ac.jp

【用語説明】

***1 乾癬**・・・鱗屑（皮膚の粉）をともない、盛り上がった紅斑を生じる皮膚疾患。肘や膝などの機械的な刺激を受ける部分に生じやすい。

***2 Transient Receptor Potential(TRP)チャンネル**・・・温度や機械的刺激、浸透圧などで活性化する非選択性陽イオンチャンネル。細胞内のカルシウム流入を生じ、様々な生体機能に寄与する。

***3 イミキモド**・・・樹状細胞や単球に発現するトール様受容体（TLR）-7 と結合し TNF- α やインターフェロン- α などを産生させる。

***4 ATP**・・・アデノシン三リン酸。細胞内では生命活動に必須のエネルギー産生を制御する。ATP は各種刺激により細胞外へ分泌され、ATP 受容体を介してシグナル伝達物質として働く。

***5 サイトカイン**・・・細胞から分泌される低分子のタンパク質で細胞間相互作用に関与する。TNF- α （tumor necrosis factor- α ）やインターロイキン(Interleukin: IL)などが含まれる。