

## 女性は「かゆみ」に敏感？ —女性ホルモンの変動により「かゆみ」の感じ方が変わるしくみを解明—

### ■ 概要

妊娠中や更年期などの女性ホルモンが変動する時期に、女性では「かゆみ」の感じやすさが変わることが知られています。しかしながら、かゆみの感じやすさが変わる原因はよくわかっていませんでした。

情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所の高浪景子助教(前:岡山大学理学部附属牛窓臨海実験所)と岡山大学、京都府立医科大学、富山大学、佛教大学、カリフォルニア大学デビス校の国際研究チームは、ラットを用いて「かゆみ」の感じ方が変わるしくみの解明に取り組みました。

まず、実験的に女性ホルモンのエストロゲンやプロゲステロンの濃度を変動させた雌ラットで、人為的にかゆみを誘発させました。すると、かゆみ感覚の指標になる「引っ掻き行動」がエストロゲンの存在と関係することがわかりました。次に、エストロゲンが「かゆみ情報」をどのような神経伝達機構を介して皮膚から脳へ伝えるのか調べました。その結果、エストロゲンが脊髄において「ガストリン放出ペプチド(GRP)受容体<sup>(1)</sup>」神経を活性化することで引っ掻き行動を制御することがわかりました(図1)。本成果によって、女性ホルモンのエストロゲンが脊髄のGRP受容体を介して、かゆみの感じ方を変えていることを世界で初めて明らかにしたのです。

本研究成果は女性のかゆみ疾患の原因解明と治療法の開発に寄与することが期待されます。

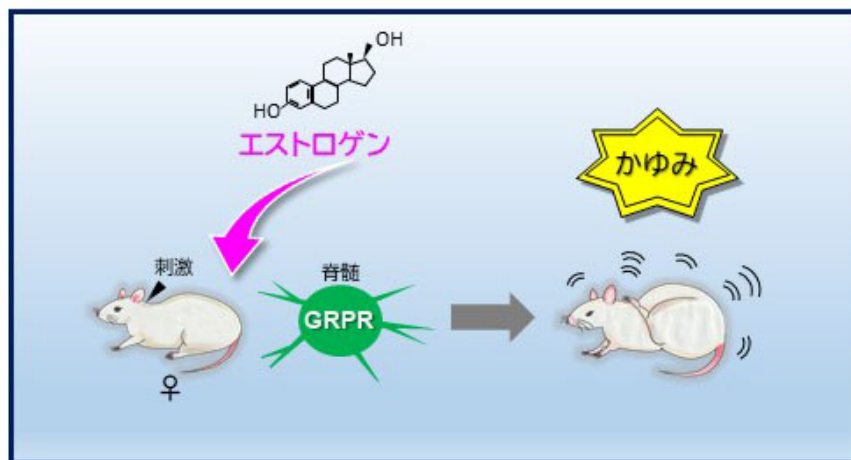


図1:エストロゲンが脊髄のガストリン放出ペプチド受容体(GRPR)発現神経を介して、「かゆみ」を強める。

## ■ 成果掲載誌

本研究成果は、米国科学雑誌「米国科学アカデミー紀要(PNAS)」に 2021 年 7 月 21 日午前4時(日本時間)に掲載されました。

論文タイトル: Estrogens influence female itch sensitivity *via* the spinal gastrin-releasing peptide receptor neurons

(エストロゲンが脊髄のガストリン放出ペプチド受容体神経を介して、メスのかゆみの感受性を調節する)

著者: K. Takanami\*, D. Uta, K. Matsuda, M. Kawata, E. Carstens, T. Sakamoto, and H. Sakamoto

(高浪景子\*, 歌 大介, 松田賢一, 河田光博, アール カーステン, 坂本竜哉, 坂本浩隆)

\*Corresponding author(責任著者)

## ■ 研究の詳細

### ● 研究の背景

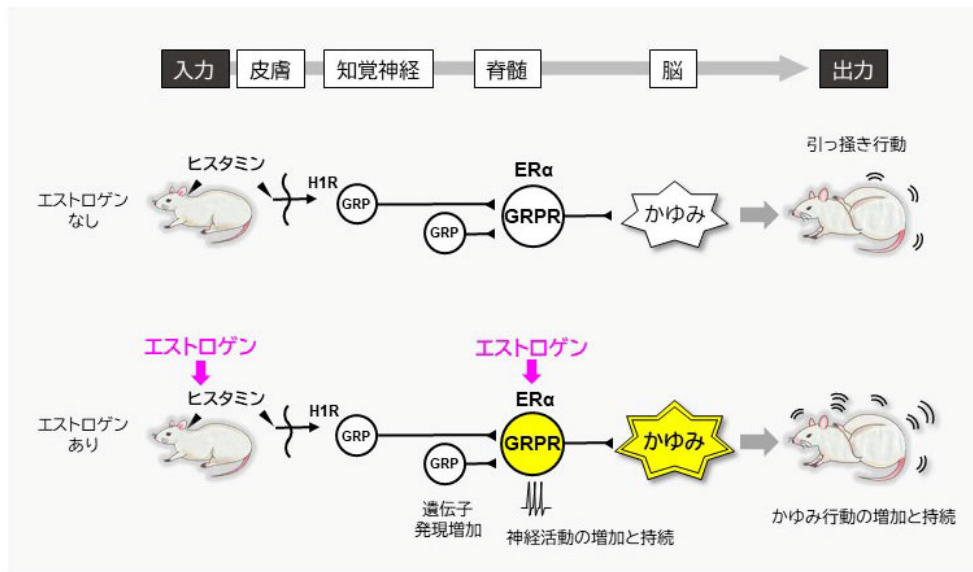
生き物にとって大切なシグナルに「かゆみ」や「痛み」などの知覚があります。これらの感じ方は、環境や心理的要因により変化することが知られています。特に女性では、女性ホルモンの変動する妊娠中や更年期に、かゆみの感じ方が変わったり、不快なかゆみを経験したりすることが知られています。約 20%の女性に妊娠中にかゆみの症状があることや、妊娠性皮膚掻痒症では強いかゆみが不眠やストレスの原因になることが報告されています。しかしながら、かゆみの感じ方が変わる原因は不明でした。

### ● 研究の成果

本研究グループは、女性ホルモンが変動する時期にかゆみが生じることに着目し、女性ホルモンがかゆみの感受性を変化させるのではないかと考えました。そこで、主要な女性ホルモンである「エストロゲン」と「プロゲステロン」のかゆみに対する影響を実験動物のラットを用いて調べました。エストロゲンとプロゲステロンは卵巣で産生されるため、雌ラットの卵巣を摘出し、エストロゲンとプロゲステロンの濃度を低下させた「対照群」、卵巣摘出後にエストロゲンを補充した「エストロゲン群」、卵巣摘出後にプロゲステロンを補充した「プロゲステロン群」、エストロゲンとプロゲステロンを両方補充した「エストロゲン・プロゲステロン群」の4群に分けました。これらの雌ラットの皮膚にかゆみを引き起こすヒスタミン<sup>(2)</sup>を投与した後、かゆみの指標となる後ろ足による引っ掻き行動を解析しました。その結果、エストロゲン群では引っ掻き行動が増加し継続したのに対し、プロゲステロン群を含む他の群では引っ掻き行動は増えませんでした(図 2)。

次に、かゆみの情報を皮膚から脳に伝える中継地の脊髄に着目しました。近年、脊髄に発現する「ガストリン放出ペプチド(GRP)受容体」が痛みとは別にかゆみを独自に脳に伝えることが報告されたため、エストロゲンが GRP 受容体に影響を及ぼすのではないかと考えたのです。かゆみ刺激を受けると、エストロゲン群では対照群に比べ、GRP 受容体神経の活動が上昇することがわかりました。また GRP 受容体の働きを抑えるとエストロゲンにより上昇した引っ掻き行動が抑えられたため、エストロゲンにより増したかゆみは脊髄の GRP 受容体を介して伝達されていることが分かったのです。また、エストロゲン群では、かゆみ刺激によって脊髄の GRP 受容体神経の活動が上昇することが生体内電気生理学解析<sup>(3)</sup>によって観察されました。さらに、エストロゲンがエストロゲンの受容体を介して、GRP 受容体の存在量や活性を変える可能性も示唆されました。

以上の結果から、女性ホルモンのエストロゲンが脊髄の GRP 受容体神経の活動を促進することによって、ヒスタミンによるかゆみを増やすことが世界で初めて明らかになりました(図 2)。



H1R: ヒスタミンH1受容体, GRP: ガストリン放出ペプチド, GRPR: GRP受容体, ER $\alpha$ : エストロゲン受容体 $\alpha$

図 2: エストロゲンが脊髄の GRP 遺伝子発現を増加させ、皮膚へのヒスタミン投与による GRP 受容体発現細胞の神経活性化と神経発火の持続を導き、かゆみの感受性を高める。

また、エストロゲンによって、かゆみの感じ方が上昇したのに対し、触覚の感じ方は低下したと痛みの感じ方は変化しなかったことから、エストロゲンはかゆみ、痛み、触覚に対し、異なる作用を示すことが明らかとなりました。

### ● 今後の期待

本研究成果によって、女性における不快な「かゆみ」増強の原因となる脊髄における神経のしくみを解明しました。今後、本成果が治療法の開発に寄与することが期待されます。しかしながら、脊髄から脳に伝えられた女性特有の「かゆみ」シグナルにより、「かゆみ」をどのように感じているのかはいまだ不明です。今後は、「かゆみ」を伝えている脊椎～脳の機能的な結びつきと、女性ホルモンがどのようにかゆみの「感じ方」を変えているのかなどを解明していきます。

### 研究者からひとこと

この研究を行っている中で、妊娠・出産というライフイベントがあり、妊娠中に強く不快なかゆみを経験しました。女性の月経周期のように動物の雌にも性周期があり、女性ホルモンの変動により、遺伝子発現や行動などのデータにばらつきが出ることが多いため、これまで研究には雌の動物を避け、主に雄が用いられてきた背景があります。性ホルモンの影響が考えられる女性特有または男性特有の病気がたくさんあり、男女で薬の効果も違うため、現在、性差医療の研究と理解がさらに必要とされています。本研究が女性のかゆみの原因の解明や性差医療の発展の新たな起点になることを期待しています。

## ■ 用語解説

### (1) ガストリン放出ペプチド受容体(GRP受容体)

脊髄に発現し、かゆみを特異的に伝達することが報告された。

### (2) ヒスタミン

皮膚に存在する肥満細胞が刺激されると、ヒスタミンが分泌され、炎症が起こり、感覚神経を刺激してかゆみが生じる。

### (3)生体内電気生理学解析

動物の生体内の神経活動をリアルタイムにみる方法

## ■ 研究体制と支援

本研究は、国立遺伝学研究所マウス開発研究室の高浪景子助教(前所属:岡山大学学術研究院自然科学学域・理学部附属牛窓臨海実験所、京都府立医科大学大学院医学研究科・生体構造科学、カリフォルニア大学デビス校)、富山大学学術研究部薬学・和漢系応用薬理学教室の歌 大介准教授、京都府立医科大学大学院医学研究科・生体構造科学の松田賢一准教授、佛教大学保健医療技術学部の河田光博教授(京都府立医科大学名誉教授)、カリフォルニア大学デビス校・神経生物学、生理学および行動学部門の Earl Carstens 教授、岡山大学学術研究院自然科学学域・理学部附属牛窓臨海実験所の坂本竜哉教授(所長)と坂本浩隆准教授の共同研究としておこなわれました。

また、本研究は文部科学省の科研費(高浪景子:研究活動スタート支援 22800053, 若手研究(B) 26870496, 特別研究員奨励費 15J40220, 国際共同研究加速基金(国際共同研究強化)15KK0343, 基盤研究(C)19K06475、歌大介:基盤研究(C)15K08667)、JST A-STEP(高浪景子:AS242Z02632Q)、多様な生物・戦略による研究直結型教育のグローバル共同利用拠点(岡山大学・牛窓臨海)、女性研究者支援制度(京都府立医科大学、岡山大学、情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所)の支援により遂行されました。

## ■ 問い合わせ先

<研究に関すること>

- 国立遺伝学研究所 マウス開発研究室  
助教 高浪 景子 (たかなみ けいこ)

<報道担当>

- 国立遺伝学研究所 リサーチ・アドミニストレーター室 広報チーム
- 岡山大学 総務・企画部 広報課
- 京都府立医科大学 企画広報課
- 富山大学 総務部 総務課 広報・基金室
- 佛教大学 企画部 広報課