

2024 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	生理活性ペプチド PACAP による汗分泌促進機構の機序 説明 ードライスキン症候群の治療薬開発を目指してー
キーワード	①生理活性ペプチド、②汗分泌、③アクアポリン 5 (AQP5)

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ヤマシタ ミチオ 山下 道生
配付時の所属先・職位等 (令和 6 年 4 月 1 日現在)	星薬科大学 薬学部 ポストドクター
現在の所属先・職位等	同上
プロフィール	星薬科大学 薬学部 薬学科、星薬科大学大学院 薬学専攻。主に神経活性ペプチドの機能形態学を学び、博士(薬学)の学位を取得。 2023 年 4 月より星薬科大学薬学部運動科学研究室のポストドクターとして、博士課程在籍時から行っていた神経ペプチド PACAP のドライ症候群に関する機能解析の研究に従事し、現在に至る。

1. 研究の概要

近年、発汗量の減少により皮膚恒常性を失うドライスキン症候群の患者が急増しているが、この疾患患者に対する根本的な治療薬はほとんどない。最近我々は、多機能な作用を持つ生理活性ペプチドである、Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP) が、エクリン汗腺に作用した汗分泌促進作用と皮膚の抗炎症作用に寄与することを報告した。しかし、PACAP による両作用の機序の詳細は不明である。そこで本研究では、マウスエクリン汗腺初代培養細胞および PACAP 受容体 (PAC1R) の遺伝子欠損マウスを用いて、PACAP の汗分泌促進および抗炎症作用の作用機序を機能形態学および分子生物学的手法を用いて解析した。その結果、PACAP は cAMP を介さず、細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させて AQP5 の細胞膜移行を促進する汗分泌促進の機構が存在することが明らかとなった。また、マイクロアレイ解析から、PACAP の皮内投与は炎症系マーカーの遺伝子発現を抑制することを確認した。これらの結果から、PACAP は皮膚水分量調整と皮膚抗炎症の両者の作用に重要なペプチドであることが明らかとなり、PACAP はドライスキン症候群などの治療薬の候補として有効であることが示唆された。

2. 研究の動機、目的

ドライスキン症候群は、発汗量の低下により皮膚の恒常性が破綻し、乾燥や炎症などの皮膚トラブルを引き起こす疾患であり、国内の患者数は約 2,000 万人に達すると報告されている。その主な原因としては、加齢、薬剤の副作用、さらにはシェーグレン症候群などが挙げられるが、発症機構の詳細は依然として不明である。また、現在の治療法は保湿成分を含む外用薬に限られており、病態の根本に働きかける治療薬は未だ開発されていないのが現状である。

我々はこれまでに、マウスおよびヒトの形態組織学的解析により、エクリン汗腺周囲の神経における PACAP の局在、およびエクリン汗腺分泌細胞におけるその受容体 PAC1R の発現を明らかにした。さらに、PACAP の皮内投与によって汗分泌が促進されることを報告した。しかしながら、エクリン腺の汗分泌機構において、自律神経以外の制御機構、とりわけ生理活性ペプ

チドによる分泌調節の分子機構や生理学的意義については、ほとんど解明されていない。

そこで本研究では、PACAP によるペプチド性の汗分泌促進機構の全容を分子・細胞レベルで解明し、ドライスキン症候群の予防・治療に向けた根本的な治療薬の開発につながる基盤研究を行うことを目的とする。

3. 研究の結果

本研究では、マウス由来のエクリン汗腺初代培養細胞を用いて、PACAP による細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇の分子機構を解析した。その結果、PACAP は cAMP 経路を介さず、Gq 系経路を介して細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させることが明らかとなった。また、主要な水チャネルである AQP5 の活性化には Ca^{2+} が関与していることが示されたが、AQP5 の膜移行に至る下流の分子機構については、現時点においては未解明であり、引き続き検討を進めている。さらに、PACAP による発汗調節機構を網羅的に明らかにするため、マウス個体を用いたマイクロアレイ解析を

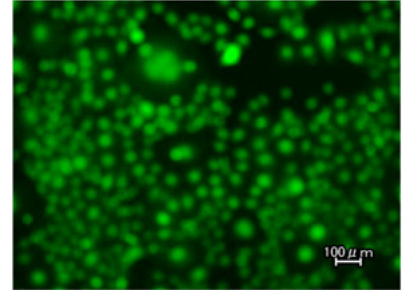


図. 細胞内 Ca^{2+} 濃度測定の様子

実施した。その結果、PACAP の皮内投与 30 分後、PAC1R 遺伝子欠損 (KO) マウスは、野生型 (WT) マウスと比較し、120 種の遺伝子発現が増加していることを確認した。特に、PAC1R KO マウスにおいては、好中球の脱顆粒に関与する複数の遺伝子発現が認められ、中でもカルシウム結合タンパク質である S100A8 および S100A9 の発現が顕著に増加していた。これらは正常皮膚ではほとんど発現しない炎症マーカーであり、PACAP が皮膚の炎症制御に関与している可能性が示唆された。この結果から、我々は皮膚炎モデルとしてイミキモド誘導性皮膚炎モデルを作製し、PACAP の抗炎症効果を検証した。その結果、PAC1R KO マウスでは、WT マウスと比較し、イミキモド塗布後の紅斑（発赤）が認められ、PACAP が皮膚における炎症抑制に寄与している可能性が示唆された。

本研究の結果から、PACAP は汗分泌促進作用に加え、皮膚の抗炎症作用も兼ね備えていることが示唆された。今後、これらの分子機構をより詳細に解明することで、皮膚水分量の維持と炎症制御の両面から作用する、ドライスキン症候群に対する新規治療薬の開発に向けた基盤研究になると考えられる。

4. 研究者としてのこれからの展望

これまで私は、生理活性ペプチド PACAP の多彩な生理機能に注目し、その作用機構の解明を通じて生命現象の理解を深める基礎研究に取り組んできました。この PACAP は神経系、免疫系、代謝系などに広く関与し、疾患の発症や進行にも深く関わっており、創薬の標的としての可能性も高いことが明らかになりつつあります。今後は、PACAP の生体内動態や受容体との相互作用、下流のシグナル経路を詳細に解析し、疾患特異的な制御機構やバイオマーカーの発見を目指します。また、基礎研究の成果を臨床応用へと展開し、創薬シーズの評価や薬理学的有用性の検討にも注力していきたいと思っております。また将来的には、産学連携や国際共同研究を積極的に推進し、得られた知見を社会へ還元するとともに、新しい医療の選択肢を提供できるような研究を継続してまいります。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

日頃より、私たちの研究活動をご支援いただいている支援者の皆様に、心より感謝申し上げます。私立大学における研究活動は、限られた資源の中でいかに創造性と独自性を発揮し、学術の発展と社会貢献を実現できるかが常に問われています。そのような環境において、皆様からの温かいご寄付や継続的なご支援は、私たち研究者にとって大きな励みであり、研究の質と継続性を支えるかけがえのない基盤となっています。今回のご支援によって、基礎研究に必要な実験備品や試薬の確保が可能となり、また、他大学の若手研究者との研究ネットワークの構築も進めることができました。特に、挑戦的で長期的なテーマに取り組む上では、こうしたご支援が研究の発展に与える影響は計り知れません。我々は、研究成果を社会に還元し、今後も科学の進歩と人々の健康・福祉の向上に資する研究を誠実に続けてまいります。そして、皆様

からのご支援が、新たな知見の創出や未来の医療の扉を開く原動力であることを、日々実感しております。

今後とも変わらぬご理解とご支援を賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。重ねて、ご支援頂きました方々の多大なるご厚情に深く御礼申し上げます。

