

ラットが目を掻く際、「利き足」が存在

◆発表のポイント

- ・ラットが目を掻く際、「右利き足」であることを明らかにしました。
- ・近年マウス脊髄でガストリン放出ペプチド（GRP）という神経ペプチドとその受容体が「かゆみ特異的伝達分子」として機能していることが報告されています。今回、顔面領域のかゆみは、延髄に存在する GRP 系によって伝えられていることも特定しました。
- ・目からかゆみを伝える作用メカニズムを明らかにしたことは、花粉症などを含む目の難治性掻痒症に関する新たな治療法の開発にも貢献できるものと期待されます。

岡山大学 学術研究院自然科学学域（牛窓臨海）の坂本浩隆 准教授（神経内分泌学）と、奈良女子大学 研究院生活環境科学系（生活健康学領域）の高浪景子 准教授（行動神経科学）（前・国立遺伝学研究所 助教）の研究グループは、ラットにおいてヒスタミン¹⁾で両目を刺激した場合、目を掻くのは主に右の後足であること（すなわち、ラットが目を掻く際の「利き足」）を発見しました。さらに、近年マウス脊髄でガストリン放出ペプチド（GRP）受容体²⁾という神経ペプチドの受容体が「かゆみ特異的伝達分子」として機能していることが報告されていました。今回、顔面領域のかゆみは、延髄に存在する GRP 系によって伝えられていることも特定しました。これらの研究成果は、2022 年 10 月 19 日（00:01am 英国時間）に *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*（英国王立協会紀要）にオンライン掲載されました。

目のかゆみは、主に結膜の炎症によって起こる、とても不快な感覚です。身体の各部位から起こる皮膚のかゆみと異なり、目をこすことは良いことではなく、繊細な結膜上皮を損傷してしまう危険性があります。私たちは、身体のかゆみを伝える脊髄神経系と比較して、これまであまり研究されてこなかった目のかゆみ伝達の神経基盤を研究してきました。その結果、ラットにおいて両目を刺激された場合、目を掻くのは主に「右」の後足であること（つまり、ラットにおいて目を掻く際の足が「右利き」）を発見しました。

げっ歯類において、身体の大部分からのかゆみ感覚には、脊髄・体性感覚系の GRP 系が関与することが知られていますが、今回新たに、延髄・三叉神経³⁾感覚系の GRP 系が、目から起こるかゆみ伝達に重要であることも明らかにしました。

「GRP 受容体発現ニューロン」に着目し、目からかゆみを伝える延髄・三叉神経感覚系における GRP 系の作用メカニズムを明らかにしたことは、花粉症などを含む目の難治性掻痒症に関する新たな治療法の開発にも貢献できるものと期待されます。

◆坂本准教授からのひとこと

私は右利きです。確かに何をしてもすぐに右手が出てしまいます。なんと！？目を掻く際、ラットも右利き（足）が多いということを知って大変驚きました。「そうかラット、お前もか？」と独り言を言いつつ、急いで論文を執筆したことが昨日のこのように思い出されます。本成果は、ヒトの「利き手」の神経基盤の解明と、その進化過程にもメスを入れることができるものと期待しています。



坂本浩隆 准教授

◆高浪准教授からのひとこと

こすってはダメだと頭では分かっているけど、私たちはかゆみを感じると目をこすって掻いてしまいます。特にこどもは、掻くことを止めることができません。これまで私たちは、目のかゆみを伝達する神経回路の解析を行ってきて、今回、実際に目のかゆみの伝達に三叉神経感覚系の GRP 受容体が発現していることを明らかにすることができました。ここから、将来、花粉症などの目のかゆみの治療法の開発に繋がることを期待しています。



高浪景子 准教授

■発表内容

<現状>

目のかゆみは、身体他の部位のかゆみ伝達と同様のメカニズムで伝達されると考えられてきたため、目のかゆみに関与するメカニズムに関する研究は比較的少なかったという背景があります。目のかゆみのほとんどは結膜から生じると考えられていますが、ヒスタミンによる目のかゆみ伝達メカニズムと、角膜から生じる眼球の痛み伝達との違いについては、よくわかっていませんでした（図1）。また、げっ歯類において、身体の大部分からのかゆみ感覚は、脊髄・体性感覚系のガストリン放出ペプチド（GRP）系が発現していることが知られていますが、目から起こるかゆみ伝達における GRP 系の関与については不明でした。

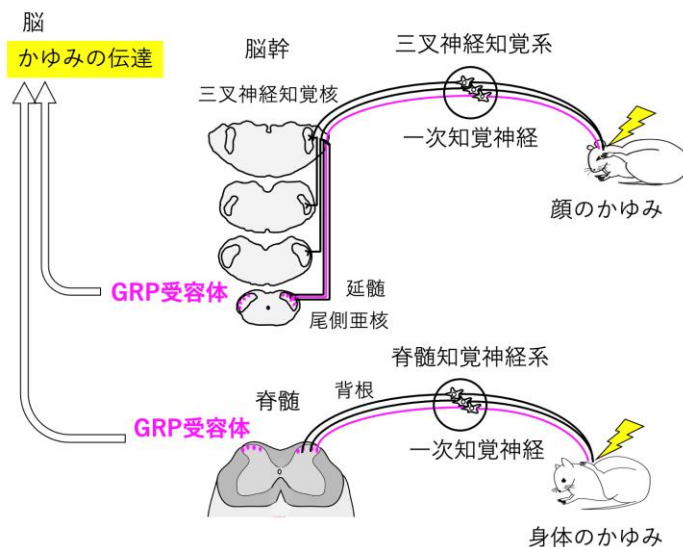


図1 身体のかゆみは脊髄知覚神経系を介して伝えられます。一方で、目を含む顔面領域のかゆみは三叉神経知覚系を介して伝えられると考えられてきました。今回、脊髄（身体）・延髄（顔）レベル、両方に共通して GRP 系が発現していることを明らかにしました。

<研究成果の内容>

今回、ラットにおいて両目をヒスタミン点眼で刺激された場合、目を掻くのは主に右後足であること（つまり、ラットは目を掻く際「右利き」）を新規に見出しました。私たちの知る限り、今回、げっ歯類が目を掻く際、「利き足」が存在することを行動科学的に初めて証明したことになります。興味深いことに、多くのラットの利き足は「右利き」で、これはヒトにも共通していました（図2）。

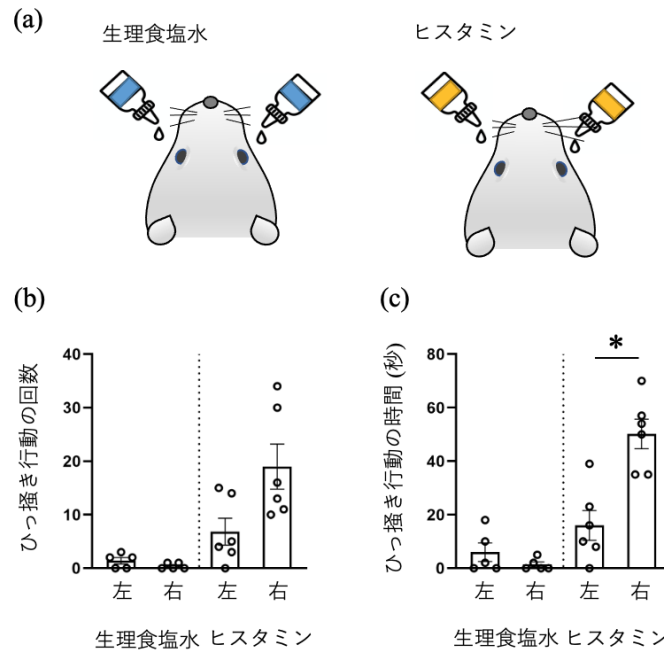


図2 (a)生理食塩水（コントロール）またはヒスタミンをラットの目へ両側投与した。生理食塩水、またはヒスタミン投与後60分間の後足によるひっ掻き回数 (b)、および時間 (c)。

* $P < 0.05$ with Wilcoxon signed rank test.

さらに、ラットの延髄に存在する GRP 受容体が目のかゆみ伝達に関与していることも明らかにしました。延髄の三叉神経核⁴⁾（知覚領域）にある GRP 受容体発現ニューロンを特異的に取り除いたラットでは、対照群に比べてヒスタミンによるひっ掻き行動が少なくなりました。ここから、目のかゆみを脳が認知するには、延髄の GRP 受容体を經由していることが示唆されました。

<社会的な意義>

今回の成果は、ヒトの「利き手」の神経メカニズムを理解する上でも非常に重要であると考えられます。さらに、目からかゆみを伝える分子メカニズムの特定は、花粉症などの目の難治性掻痒症に対する新たな治療法の開発にも貢献できる可能性があります。

■論文情報等

論文名：Footedness for scratching itchy eyes in rodents

「げっ歯類が目を掻く際、利き足が存在」

掲載誌：Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences（英国王立協会紀要）

著 者： Yukitoshi Katayama[#], Ayane Miura[#], Tatsuya Sakamoto, Keiko Takanami* and Hiroataka Sakamoto* (#同等貢献、*責任著者)

D O I： 10.1098/rspb.2022.1126

発表論文はこちらからご確認いただけます。

<https://doi.org/10.1098/rspb.2022.1126>

■研究資金

本研究は、下記の支援を受けて実施しました。

- ・日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費補助金 新学術領域研究 (研究領域提案型) (学術研究支援基盤形成) 先端バイオイメージング支援プラットフォーム (ABiS) 16H06280 研究分担者：坂本浩隆
- ・JSPS 科学研究費補助金 国際共同研究加速基金(国際共同研究強化) 15KK0343 研究代表者：高浪景子
- ・JSPS 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 19K06475 研究代表者：高浪景子
- ・JSPS 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 21H02520 研究代表者：坂本竜哉
- ・JSPS 科学研究費補助金 新学術領域研究 (研究領域提案型) (シンギュラリティ生物学) 21H00428 研究代表者：坂本竜哉
- ・鈴木謙三記念医科学応用研究財団 疾病別指定研究助成金 19-085 研究分担者：坂本浩隆

■補足・用語説明

1) ヒスタミン

ヒスタミンは、かゆみを知覚する「知覚神経」に作用し、その刺激がかゆみとして脳に伝えられると同時に、その刺激は神経の末端にも伝えられ、GRPなどの神経ペプチドを放出させる。そして、この神経ペプチドは肥満細胞を刺激し、さらにヒスタミン等を分泌させる。結果として脳へかゆみが伝えられる。

2) ガストリン放出ペプチド (GRP) 受容体

ブタの消化管から単離された神経ペプチド、ガストリン放出ペプチド (GRP) の受容体。概日リズムや情動行動の調節、かゆみ伝達、雄の性機能など多くの生理作用が報告されている。本研究グループでは、女性ホルモンの変動が、脊髄 GRP 系を介して「かゆみ」の感じ方を変える神経メカニズムを発見している (Takanami *et al.*, *PNAS* 2021)。

3) 三叉神経

三叉神経 (さんさしんけい) は、12対ある脳神経の一つで、第 V 脳神経。三叉とはこの神経が眼神経(V1)、上顎神経 (V2)、下顎神経 (V3) のみつまた (三叉) に分かれることに由来している。体性運動性と知覚性の混合神経で、脳神経の中で最大の神経。

4) 三叉神経核

三叉神経が連絡する脳幹にある神経核。顔面・口腔領域の運動性、および知覚性の神経が入りする。かゆみを特異的に伝えている GRP 受容体を発現するニューロンが存在する。

<研究に関するお問合せ>

岡山大学 学術研究院自然科学学域 (牛窓臨海)

准教授 坂本 浩隆

(電話番号) 0869-34-5210

(FAX 番号) 0869-34-5211

<http://www.science.okayama-u.ac.jp/~rinkai/index.html>

奈良女子大学 研究院生活環境科学系 (生活健康学領域)

准教授 高浪 景子

<機関窓口>

岡山大学 総務・企画部 広報課

奈良女子大学 総務課 広報・基金係