

引用元 URL	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39752998/		
学術雑誌	Redox Biology	掲載年	2025
研究施設	天津医科大学総合病院	研究国	中国
題名	<b>Molecular hydrogen reduces dermatitis-induced itch, diabetic itch and cholestatic itch by inhibiting spinal oxidative stress and synaptic plasticity via SIRT1-<math>\beta</math>-catenin pathway in mice</b>		

### 1分で読める研究のポイント

## 水素吸入と水素注射による、かゆみ軽減効果

- 👉 慢性のかゆみ（皮膚炎性、糖尿病性、胆汁鬱滞性）に対する水素の効果を調査した研究。
- 👉 皮膚炎、糖尿病、胆汁鬱滞モデルマウスに「水素吸入」と「水素生理食塩水の腹腔内注射」を行い、行動観察（掻く回数の記録）、脊髄の酸化ストレス値測定、分子・組織レベルでの分析をした。
- 👉 水素吸入と水素注射の両方で、マウスの掻く行動が大幅に減少した。
- 👉 メカニズムとして、水素吸入・水素注射ともに、脊髄における SIRT1 活性の増加、酸化ストレスの抑制、 $\beta$ -カテニンのアセチル化の減少を通じて、かゆみ感受性を効果的に抑制した。

### Abstract（原文と翻訳）

Chronic itch which is primarily associated with dermatologic, systemic, or metabolic disorders is often refractory to most current antipruritic medications, thus highlighting the need for improved therapies. Oxidative damage is a novel determinant of spinal pruriceptive sensitization and synaptic plasticity. The resolution of oxidative insult by molecular hydrogen has been manifested.

Herein, we strikingly report that both hydrogen gas (2 %) inhalation and hydrogen-rich saline (5 mL/kg, intraperitoneal) injection prevent and alleviate persistent dermatitis-induced itch, diabetic itch and cholestatic itch. Hydrogen therapy reverses the decrease of spinal SIRT1 expression and antioxidant enzymes (SOD, GPx and CAT) activity after dermatitis, diabetes and cholestasis.

Furthermore, hydrogen reduces spinal ROS generation, oxidation products (MDA, 8-OHdG and 3-NT) accumulation,  $\beta$ -catenin acetylation and dendritic spine density in persistent itch models. Spinal SIRT1 inhibition eliminates antipruritic and antioxidative effects of hydrogen, while SIRT1 agonism attenuates chronic itch phenotype, spinal  $\beta$ -catenin acetylation and mitochondrial damage.  $\beta$ -catenin inhibitors are effective against chronic itch via reducing  $\beta$ -catenin acetylation, blocking ERK phosphorylation and elevating antioxidant enzymes activity.

Hydrogen treatment suppressed dermatitis and cholestasis mediated spontaneous excitatory postsynaptic currents in vitro. Additionally, hydrogen impairs cholestasis-induced the enhancement of cerebral functional connectivity between the right primary cingulate cortex and bilateral sensorimotor cortex, as well as bilateral striatum.

Taken together, this study uncovers that molecular hydrogen protects against chronic pruritus and spinal pruriceptive sensitization by reducing oxidative damage via up-regulation of SIRT1-dependent  $\beta$ -catenin deacetylation in mice, implying a promising strategy in translational development for itch control.

慢性のかゆみは主に皮膚疾患、全身性疾患、代謝性疾患に関連し、現在の抗かゆみ治療薬に対して効果が乏しいことが多く、より効果的な治療法の必要性が高まっている。酸化的損傷は脊髄のかゆみ感受性（pruriceptive sensitization）とシナプス可塑性の新しい決定因子として注目されている。一方で、分子水素による酸化ストレスの改善が明らかになっている。本研究では、水素ガス（2%）吸入と水素含有生理食塩水（5mL/kg、腹腔内注射）が、持続的な皮膚炎性かゆみ、糖尿病性かゆみ、胆汁鬱滞性かゆみを予防し、軽減することを初めて示した。水素療法は、皮膚炎、糖尿病、胆汁鬱滞後に減少する脊髄の SIRT1 発現や抗酸化酵素（SOD、GPx、CAT）の活性を回復させる。

さらに、水素は脊髄における活性酸素種（ROS）の生成、酸化生成物（MDA、8-OHdG、3-NT）の蓄積、 $\beta$ -カテニンのアセチル化、そして慢性のかゆみモデルにおける樹状突起スパイン密度を減少させる。また、脊髄の SIRT1 を阻害すると、水素の抗かゆみ効果と抗酸化効果が消失する一方、SIRT1 アゴニスト（活性化剤）は慢性かゆみの表現型や脊髄の  $\beta$ -カテ

ニンアセチル化、ミトコンドリア損傷を軽減する。さらに、 $\beta$ -カテニン阻害剤は、 $\beta$ -カテニンのアセチル化を減少させ、ERK のリン酸化を抑制し、抗酸化酵素の活性を高めることで、慢性かゆみに対して効果的であることが示された。水素治療は、皮膚炎と胆汁鬱滞による自発的な興奮性シナプス後電流 (sEPSC) を抑制することが確認された。加えて、水素は胆汁鬱滞によって引き起こされる右前帯状皮質と両側の感覚運動皮質、両側の線条体間の脳機能的結合性の増強を抑制する。

総合すると、本研究は、分子水素が酸化的損傷を減少させることで、SIRT1 依存性の  $\beta$ -カテニン脱アセチル化を介して慢性かゆみと脊髄のかゆみ感受性を抑制することを明らかにし、かゆみ管理のための有望な治療戦略としての可能性を示唆している。

**Keywords:** Chronic itch; Hydrogen; Oxidative stress; SIRT1; Synaptic plasticity;  $\beta$ -catenin  $\beta$ -カテニン.

Copyright © 2024 The Authors. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

**Conflict of interest statement:** Declaration of competing interest All authors declare that there are no competing interests.

【利益相反】なし

英語	日本名	説明
Chronic itch	慢性のかゆみ	持続的で治療が困難なかゆみ。皮膚疾患や代謝性疾患、全身疾患が主な原因。
dermatitis-induced itch	皮膚炎の痒み	皮膚炎 (例: アレルギー性接触皮膚炎) によって引き起こされる慢性かゆみ。
diabetic itch	糖尿病の痒み	糖尿病 (特に 2 型糖尿病) に伴う慢性かゆみ。神経障害や代謝異常が原因とされる。
cholestatic itch	胆汁鬱滞の痒み	胆汁鬱滞 (肝臓や胆管の異常) による慢性かゆみ。患者の 80~100% が経験する症状。
pruriceptive sensitization	かゆみ感受性亢進	脊髄神経回路の感度が増加し、軽微な刺激でもかゆみを感じやすくなる状態。
synaptic plasticity	シナプス可塑性	神経細胞間の結合が強化または弱化する現象。かゆみ感覚の伝達に影響を与える。
oxidation products	酸化生成物	酸化ストレスの結果生成される分子。細胞損傷や炎症に関与する。例: MDA (マロンジアルデヒド), 8-OHdG (8-ヒドロキシデオキシグアノシン), 3-NT (3-ニトロチロシン)
antioxidant enzymes	抗酸化酵素	酸化ストレスを抑制する酵素群。例: SOD (スーパーオキシドジスムターゼ), GPx (グルタチオンペルオキシダーゼ), CAT (カタラーゼ)
$\beta$ -catenin acetylation	$\beta$ -カテニンのアセチル化	$\beta$ -カテニンが化学的に修飾される過程。シナプス可塑性やかゆみ感受性の亢進に関与。
dendritic spine density	樹状突起スパイン密度	神経細胞の樹状突起にあるスパイン (小突起) の数。密度の増加は、神経回路の興奮性の増加を示す。
Spinal SIRT1	脊髄 SIRT1	脊髄に存在するサーチュイン 1 (SIRT1) タンパク質。酸化ストレスやかゆみ感受性を調節する重要な分子。
SIRT1 agonism	SIRT1 アゴニズム	SIRT1 を活性化する薬剤や作用。かゆみや酸化ストレスを軽減する。
ERK phosphorylation	ERK のリン酸化	ERK タンパク質 (細胞の増殖や神経可塑性を調節するタンパク質) の化学修飾。ERK はリン酸化 (活性化) によってその効果を発揮し、かゆみ感受性やシナプス可塑性のマーカーとされる。
spontaneous excitatory postsynaptic currents	自発的興奮性シナプス後電流	シナプスで自然に発生する神経興奮の指標。かゆみ感受性の亢進を示す。
cerebral functional connectivity	脳機能的結合性	脳内の異なる部位間の連携。かゆみに関連する脳回路の変化を反映。
right primary cingulate cortex	右前帯状皮質	脳の領域で、かゆみや感覚処理に関与する。
bilateral sensorimotor cortex	両側感覚運動皮質	感覚と運動の統合を担う脳領域。かゆみによる神経回路の変化に関連。
bilateral striatum	両側線条体	運動制御や報酬処理に関与する脳の部分。かゆみの持続に影響を与える可能性がある。

#### 図： 水素ガス吸入による、マウスの皮膚炎誘発性の慢性かゆみの軽減

(A) DNFB (ジニトロフルオロベンゼン) 誘発性かゆみモデルにおいて水素ガスの抗かゆみ効果をテストするための実験デザイン  
(B) DNFB 処置後と、水素吸入後 3 日目の首の皮膚外観の画像。

(C,D) H&E 染色: DNFB 処置後の皮膚炎皮膚の表皮 (↓) の厚さは、水素吸入によって影響を受けないことが示された。スケールバー 50  $\mu$ m。n=5 匹/グループ。\*\*\*\*P < 0.0001 (Control 群との比較)

(E) 水素ガス吸入は、皮膚炎誘発性の掻き行動の発生を抑制した (n=8 匹/グループ)。

(F) DNFB 処置後 7 日目における 1 時間の水素ガス吸入は、持続的なかゆみを効果的に軽減した (n=8 匹/グループ)。データは平均値 ± 標準偏差 (SD) で表され、一元配置分散分析 (ANOVA) とボンフェローニの事後検定 (D)、二元配置分散分析とボンフェローニの事後検定 (E)、および非対応二群間 t 検定 (F) で解析された。

