様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成　２１　年　５　月　２５　日現在

研究種目：若手（B）
研究期間：2007～2008
課題番号：19790783
研究課題名（和文）　ヒトにおける機械刺激誘発性痒みと痒み過敏の研究

研究課題名（英文）　Itch and itch sensitization induced by mechanical stimuli in humans

研究代表者 生駒　晃彦　（IKOMA AKIHIKO）
京都大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：10378614

研究成果の概要：

ヒトの痒み物質の代表であるヒスタミンは、機械刺激に反応しない神経を活動させることにより痒みを生じることが知られていたが、この研究により、痒みは機械刺激によっても生じることが明らかにされ、痒みを伝える神経は機械刺激に反応する神経も含むことが示された。このことは、未だ解明できていない痒みのメカニズムの研究に、一石を投じると考えられる。また、この機械刺激誘発性の痒みには、アトピー性皮膚炎などの病態に見られる痒み過敏現象も伴うことから、この研究成果は病態の痒み解明にも役立つと考えられる。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
2007 年度	1,800,000	0	1,800,000
2008 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総　計	3,200,000	420,000	3,620,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：痒み、痒み過敏、ヒスタミン、機械刺激

１．研究開始当初の背景

痒みは、臨床において頻繁に遭遇する愁訴であり、痛みと同様に生活の質を著しく低下させるが、そのメカニズムはまだ解明には程遠く、治療法にも進歩があまり見られない。痒みのメカニズムの研究は、ヒスタミンの痒みが、機械刺激に反応しない神経によって伝わることが明らかにされたのを契機に、注目されるようになった。しかし、痒みの多くは抗ヒスタミン薬に抵抗性であり、ヒスタミンが関与しない痒みのメカニズムの解明が求められている。

これまでに我々は、アトピー性皮膚炎患者など痒み病態においては機会刺激によっても痒みが生じることを示してきた。また、健常人においては皮膚電気刺激による痒み誘発法を開発し、ヒスタミンの痒みを伝える神

経とは異なる痒みを伝える神経の存在を示唆する結果を示したが、この神経が機械刺激反応性か否かは明らかにできていない。他のグループの研究でも、健常人において、機械刺激反応性の神経も痒みを伝えている可能性は示されているが、実際に機械刺激で痒みが生じることは端的には示されていない。
痒みを伝える神経が、機械刺激に反応しない神経に限らず、広範に渡ることを明らかにすることは、痒み研究の今後を左右する重要な情報になると考えられる。

２．研究の目的

我々が開発した新しい機械刺激法により、痒みが誰においても機械刺激によって生じることを示し、機械刺激反応性の痒み神経の存在を明らかにし、ヒスタミンが関与しない痒みのメカニズムの解明を進めることを目的とする。

３．研究の方法

１）機械刺激による痒み誘発：
健常被験者延べ30名に参加いただき､我々が新規に開発した皮膚に対する機械刺激法と従来のヒスタミン・イオントフォレーシス刺激による痒みと皮膚反応を比較した。レーザードップラー血流計によって生じる紅斑反応を計測した。全ての被験者において機械刺激で痒みが生じることを確認した後、痒みを生じるのに最適な機械刺激の条件を、機械刺激の頻度や時間の調整により検討した。

２）痒み過敏状態の誘発：
機械刺激による痒みに伴って痒み過敏状態が生じることを確認した後、機械刺激の頻度や時間の調整により、痒みとその後に生じる痒み過敏の関係が、どのように変化するかの検討と、ヒスタミン刺激との比較を行った。

４．研究成果

機械刺激により、どの健常人においても痒みを誘発でき、機械刺激の痒みがヒスタミンの痒みと同等もしくはそれを上回ることが確認された。健常被験者における機械刺激による痒み誘発の報告は国内外でこれまでになく、この研究が初めてである。

１）機械刺激感受性痒み神経の存在：
ヒスタミンの痒みは繰り返し同じ部位に生じることは不可能であるが、機械刺激による痒みは同じ部位での繰り返しの誘発が可能であった。レーザードップラー血流計を用いて皮膚表層の血流増加を計測したが、ヒスタミンの痒みが必ず血流増加を伴ったのに対して機械刺激による痒みには血流増加は一切伴わなかった。機械刺激は高周波数よりも低周波数の刺激のほうが痒みを生じやすいことが明らかになった。また皮膚を広範囲に接触刺激してしまうと、痒みが生じないこともわかった。また一度刺激により痒みを生じると、痒みの完全な消失までに少なくとも数秒間を要した。
繰り返し誘発が可能なことからは、機械刺激の痒みがヒスタミンなどのメディエーター放出に伴うものではないこと、軸索反射性紅斑を伴わないことからは、機械刺激の痒みがヒスタミン感受性C神経により伝達される可能性は低いことが示唆された。したがって、この刺激により機械刺激反応性のC神経が選択的に活動することで痒みが生じていることが推測される。これまでに明らかにされているヒスタミンの痒みを伝える神経が機械刺激に反応しないことを特徴とすることとは、相反することである。新たな痒みの神経経路の存在を示唆する所見である。

２）痒み過敏現象の人工的誘発
また、この機械刺激の痒みに伴って、痒み過敏現象、つまり皮膚を綿棒で触れるだけで痒みが生じる現象が周囲に生じることが確認された。機械刺激の痒みの強さと、痒み過敏現象の強さは正比例した。このことは、痒み過敏が、痒みの末梢神経の継続的活動により生じる現象であること、および、その活動が強いほど痒み過敏現象も強くなることを示唆する。また、ヒスタミンなど他の痒み刺激によっても、同様の痒み過敏状態を導き出せることから、痒み過敏には末梢の経路に関わらない、中枢のメカニズムが働いていることが示唆される。
この痒み過敏現象は、アトピー性皮膚炎などの慢性そう痒患者の痒みに伴って見られる現象であるが、皮膚に炎症とは無関係に、健常被験者でも実験的に生じることが明らかにできたことは、痒み過敏の機構の研究に大きな進歩をもたらすと考えられる。

５．主な発表論文等
（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計９件）

１）生駒裕妃子、細木美和、福岡美友紀、宮地良樹、<u>生駒晃彦</u>：レーザードップラー血流画像化装置を用いた抗ヒスタミン薬の効果検討、査読有り、皮膚の科学、６；452-457、2007
２）細木美和、宮地良樹、<u>生駒晃彦</u>：持続性抗ヒスタミン薬の内服 24 時間後の効果比較検討､査読有り､アレルギー･免疫、

117：1602-1606、2007
3）生駒晃彦：皮膚からみた痒みのメカニズム、査読なし、神経内科、67；426-431、2007
4）細木美和、宮地良樹、生駒晃彦．ヒスタミンH1受容体拮抗薬の内服24時間後の効果比較検討．査読有り、アレルギー・免疫 14：1093-1097，2007
5）生駒晃彦．最新版・痒み機序に迫る、痒み過敏～その実例と治療（特集）かゆみに迫る．査読なし、Visual Dermatology. 6：690-693，696-699，2007
6）生駒晃彦．アトピー性皮膚炎とかゆみ．（特集）アトピー性皮膚炎最前線．査読なし、Monthly Book Derma. 133：25-30，2007
7）生駒晃彦．痒み過敏とは？ 査読なし、感染・炎症・免疫．38：67-69，2008
8）生駒晃彦．治療の実際－痒みを理解する．査読なし、臨床と研究．85：585-589，2008
9）生駒晃彦．痒みの神経生理学的側面．皮膚科セミナリウム．査読有り、日本皮膚科学会雑誌．118：1925-1930，2008

〔学会発表〕（計２件）

１）生駒晃彦、アトピー性皮膚炎のかゆみ治療、第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会、2007 年 6 月 11 日、パシフィコ横浜
２）福岡美友紀・中東恭子・宮地良樹・生駒晃彦、ヒトにおける機械刺激反応性の痒み神経、国際痒みシンポジウム、2008 年 10 月 25 日、ベルサール神田

６．研究組織

(1)研究代表者　生駒　晃彦
(IKOMA AKIHIKO)
京都大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：10378614

(2)研究協力者　福岡　美友紀
(FUKUOKA MIYUKI)
京都大学・大学院医学研究科・大学院生